

Aus der Chirurgischen Tierklinik  
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Quantitative Untersuchungen zur Entstehung pulmonaler  
Reaktionen infolge Applikation des  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten Xylazin  
beim Schaf**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)  
durch die Veterinärmedizinische Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von

Manja Koziol

aus Jena

Leipzig, 2011

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig.

Dekan: Prof. Dr. Uwe Truyen

Betreuer: Prof. Dr. Walter Brehm

Gutachter: Prof. Dr. Walter Brehm

Chirurgische Tierklinik

Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. Hermann Wrigge

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

Tag der Verteidigung: 08.03.2011

Meiner Familie, Tina und Carol

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Allgemeine Anatomie der Lunge beim Schaf .....	3
2.2	Histologie der Lunge beim Schaf.....	4
2.2.1	Luftleitendes System.....	4
2.2.2	Respiratorisches System .....	6
2.2.3	Blut-Luft-Schranke.....	7
2.2.4	Broncho-assoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT = Bronchus-Associated-Lymphoid-Tissue) .....	8
2.3	Variabilität der hypoxisch – pulmonalen Vasokonstriktion beim Schaf .....	8
2.4	Pharmakologie der Alpha <sub>2</sub> -Rezeptoren.....	10
2.4.1	Adrenerge Rezeptoren allgemein .....	10
2.4.2	Lokalisation von Alpha <sub>2</sub> -Rezeptoren.....	10
2.4.3	Signalübertragung an Alpha <sub>2</sub> -Rezeptoren .....	11
2.4.4	Desensibilisierung .....	12
2.4.5	Alpha-Sympathikomimetika in der Humanmedizin .....	13
2.4.6	Klassifizierung von Alpha <sub>2</sub> -Rezeptoren in der Veterinärmedizin .....	14
2.5	Anwendung Alpha <sub>2</sub> -Agonisten in der Veterinärmedizin.....	16
2.5.1	Therapeutische Indikationen und tierartspezifische Sensibilität.....	16
2.5.2	Tierartspezifische Nebenwirkungen .....	18
2.5.3	Alpha <sub>2</sub> -Agonisten induzierte pulmonale Veränderungen beim Schaf: Stand der Forschung .....	20
2.6	Computertomographie in der Lungendiagnostik .....	23
2.6.1	Computertomographie allgemein.....	23
2.6.2	Quantitative CT-Analyse.....	24

3	Tiere, Material und Methoden.....	29
3.1	Tiere .....	29
3.2	Sachmaterial .....	29
3.3	Versuchsablauf .....	30
3.3.1	Durchführung der Versuche .....	30
3.3.2	Narkosedurchführung und Instrumentierung .....	31
3.3.3	Beatmung.....	32
3.4	Datenaufbereitung.....	33
3.4.1	Herzkreislaufparameter .....	33
3.4.2	Arterielle Blutgasanalyse .....	33
3.4.3	Quantitative CT-Analysen .....	33
3.4.4	Datenbearbeitung und Hypothesen.....	36
3.5	Statistische Datenanalyse .....	38
4	Ergebnisse .....	41
4.1	Auswertung Herzkreislaufparameter.....	42
4.2	Arterielle Blutgasanalyse .....	44
4.2.1	Arterieller Sauerstoffpartialdruck: Verlauf und statistische Auswertung.....	44
4.2.2	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck: Verlauf und statistische Auswertung .....	46
4.3	Segmentierung und Weiterverarbeitung der CT-Daten.....	48
4.3.1	Segmentierung der CT-Bilder und visuelle Analyse.....	48
4.3.2	Quantitative CT-Analyse.....	50
4.4	Statistische Auswertung der Primärparameter.....	51
4.4.1	Totales Lungengewicht .....	51
4.4.2	Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewebe .....	52
4.4.3	Totales Lungenvolumen .....	53

4.5	Regressionsanalyse .....	55
4.5.1	Prüfung Zusammenhang %M <sub>non</sub> , PaO <sub>2</sub> .....	55
4.5.2	Prüfung Zusammenhang %M <sub>non</sub> , M <sub>total</sub> und V <sub>total</sub> .....	56
4.6	Zusammenfassung Primärparameter und Blutgase .....	57
5	Diskussion .....	59
5.1	Ergebnisse .....	59
5.1.1	Primärparameter M <sub>total</sub> , %M <sub>non</sub> und V <sub>total</sub> .....	59
5.1.2	Arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck .....	60
5.1.3	Mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz .....	64
5.1.4	Kausale Zusammenhänge der Ergebnisse .....	65
5.2	Limitierende Faktoren der Methodik .....	70
5.2.1	Studiendesign .....	70
5.2.2	Praktische Durchführung der Experimente .....	71
5.2.3	Dosierung Xylazin .....	73
5.2.4	Auswahl Narkoseführung .....	73
5.3	Ausblick .....	74
6	Zusammenfassung .....	75
7	Summary .....	77
8	Literaturverzeichnis .....	79
9	Anhang .....	97
	Danksagung .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALM	Allgemeines Lineares Modell
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CT	Computertomographie
CT-Analyse	computertomographische Analyse
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
HD	<i>high dose</i>
HF	Herzfrequenz
HPV	hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
HU	<i>Hounsfield-Unit</i>
ICCAS	Innovationszentrum für Computergestützte Chirurgie
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LoD1	low dose 1
LoD2	low dose 2

mA	Milliampere
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
%M <sub>non</sub>	Anteil an nicht belüfteten Lungengewebe in Prozent
MRT	Magnetresonanztomographie
M <sub>total</sub>	totales Lungengewicht
n	Stichprobengröße
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i>
qCT	quantitative computertomographische Analyse
ROI	<i>region of interest</i>
s	Sekunde
Tab.	Tabelle
TVV	Tierversuchsvorhaben
V <sub>total</sub>	totales Lungenvolumen
μ <sub>Wasser</sub>	Abschwächungskoeffizient von Wasser
μ <sub>Voxel</sub>	Abschwächungskoeffizient des Voxels



# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Ursächlichkeit, Dosisabhängigkeit und Reproduzierbarkeit des Phänomenes der pulmonalen Reaktion auf Xylazin-Anwendung beim Schaf mittels objektiver, quantitativer Methoden am lebenden Tier.

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten wie z.B. Xylazin sind die Wirkstoffgruppe der Wahl zur Sedierung und anästhetischen Prämedikation von Schafen und vielen anderen Tierarten (KÄSTNER 2006). Es wurde beobachtet, dass Schafe nach Xylazin-Applikation pulmonale Reaktionen entwickeln können, welche bei der klinischen Anwendung dieses Wirkstoffes den Narkoseverlauf erheblich komplizieren kann (CELLY et al. 1999).

Schafe werden häufig bei physiologischen und pathophysiologischen Experimenten als Tiermodell verwendet (ENKHBAATAR et al. 2007). Da Xylazin häufig Teil der anästhetischen Prämedikation ist, ergibt sich eine Relevanz des beschriebenen Phänomens auch für pulmologische oder intensivmedizinische Fragestellungen der Human- und Veterinärmedizin. Mögliche Interaktionen der Lunge mit Xylazin können hier zu fehlerhaften Forschungsergebnissen führen.

Kausale Zusammenhänge zwischen der Injektion von Xylazin und nachfolgenden Lungenveränderungen beim Schaf wurden bisher nur an Einzeltieren wissenschaftlich erörtert. Die Bewertung erfolgte im wesentlichen anhand klinischer Parameter und pathohistologischer Untersuchungen. In wenigen Fällen wurden Schafe subjektiven computertomographischen Untersuchungen unterzogen. Aufgrund der Beobachtungen wurde die Entstehung eines Lungenödemes für die beobachteten Veränderungen der Untersuchungsparameter verantwortlich gemacht (KÄSTNER et al. 2007). Die vollständige Ätiologie der beobachteten Lungenveränderungen ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft jedoch nicht bewiesen.

Die objektive Beurteilung der pulmonalen Verhältnisse am lebenden Tier kann durch die Anwendung des Verfahrens der quantitativen Computertomographie ermöglicht werden. Diese Methodik erlaubt anhand der stoffabhängigen Absorption der Röntgenstrahlen einen Rückschluss auf die Dichte des zu untersuchenden Objektes. Mit Hilfe der Dichte und des Volumens eines Stoffes kann nun mittels einer speziellen Software dessen Masse berechnet werden (CAIRONI et al. 2008; ROUBY et al. 2003). Nach der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Annahme nimmt bei Entstehung eines Lungenödems das totale Lungengewicht bei gleichbleibenden Volumen zu (HUBMAYR 2002).

In dem hier vorgestellten Forschungsprojekt soll erstmals anhand objektiver Parameter unter besonderer Berücksichtigung der quantitativen Computertomographie die Entwicklung pulmonaler Belüftungsstörungen nach Applikation von Xylazin beim Schaf an einer statistisch relevanten Tieranzahl evaluiert werden. Weiterhin wird ein möglicher Einfluss einer wiederholten Xylazin-Exposition überprüft. Zusätzlich wird die mögliche Dosisabhängigkeit des Ausmaßes der Veränderungen durch die Anwendung zweier verschiedener Dosierungen beleuchtet. Sollte zwischen der Xylazin-Applikation und der Entwicklung eines Lungenödems ein systematischer Zusammenhang existieren, so müsste als unmittelbare Konsequenz die weitere Verwendung dieser Substanz in der Anästhesie des Schafes kritisch überdacht werden.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Allgemeine Anatomie der Lunge beim Schaf**

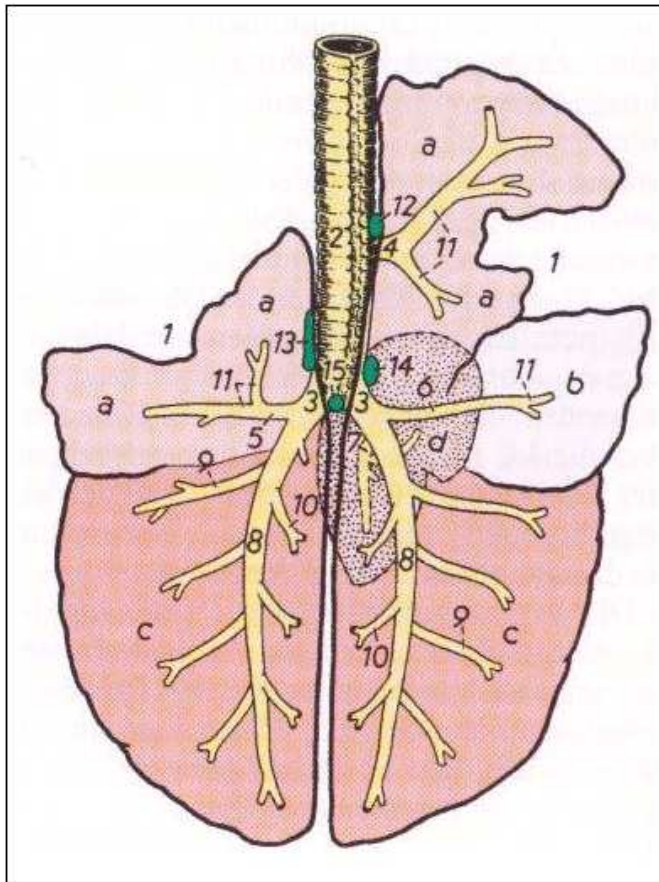
Der anatomische Aufbau der Lunge des Schafes weist gegenüber anderen Tierarten als auch innerhalb der Gruppe der Wiederkäuer einige Besonderheiten auf (NICKEL et al. 1999, siehe Abb. 1).

Die grobe Gliederung in Lungenlappen ist bei Rind und kleinen Wiederkäuern identisch. Die linke Lungenhälfte teilt sich in den Lobus cranialis mit Pars cranialis und Pars caudalis sowie in den Lobus caudalis. Der Lobus cranialis der rechten Lunge wird durch einen eigenen, beim Schwein und Wiederkäuer vorkommenden, Bronchus trachealis gespeist. Auch der rechte Lobus cranialis ist in einen Pars cranialis und einen Pars caudalis unterteilt. Weiterhin ist diese Lungenhälfte in einen Lobus medius, Lobus caudalis und in einen Lobus accessorius gegliedert. Letztgenannter ist im Gegensatz zu den anderen Haussäugetieren meist mit dem Lobus medius verbunden.

Die Lunge des Rindes zeichnet sich durch eine besonders deutliche Läppchenzeichnung aus. Diese wird durch Bindegewebssepten begrenzt. Die betonte Septierung ist bei den anderen Tierarten mäßig ausgeprägt. Makroskopisch sichtbare Läppchenbildung ist bei der Ziege nur an den Lobi craniales und medius wahrnehmbar. Beim Schaf fehlt sie fast vollständig.

Die pulmonale Blutversorgung der Lunge des Schafes entspricht einem bronchoarteriellen Versorgungstyp. Nur die Arterien schließen sich dem Verlauf der Bronchen an. Die Venen verlaufen intersegmental.

Die bronchale Blutversorgung hat mit der unpaaren A. bronchalis ihren Ursprung an der Aorta gemeinsam mit der A. oesophagea. Mit der Bifurkation der Trachea teilt sie sich auf. Hingegen fehlt bei den Wiederkäuern eine Vena bronchalis. Das Blut der Bronchalarterie wird durch das respiratorische Kapillarnetz der Vv. pulmonales abgeführt.



- 1 Incisura cardiaca pulmonis dextri bzw. sinistri;
- 2 Trachea;
- 3 Bronchus prinzipalis;
- 4 Bronchus trachealis;
- 4-8 Bronchi lobares
- a Lobus cranialis;
- b Lobus medius;
- c Lobus caudalis,
- d Lobus accessorius (in der Tiefe gelegen)

**Abb. 1:** Lappen und Bonchalbaum der Schaflunge  
(nach NICKEL et al. Abb.5.96, 1999)

## 2.2 Histologie der Lunge beim Schaf

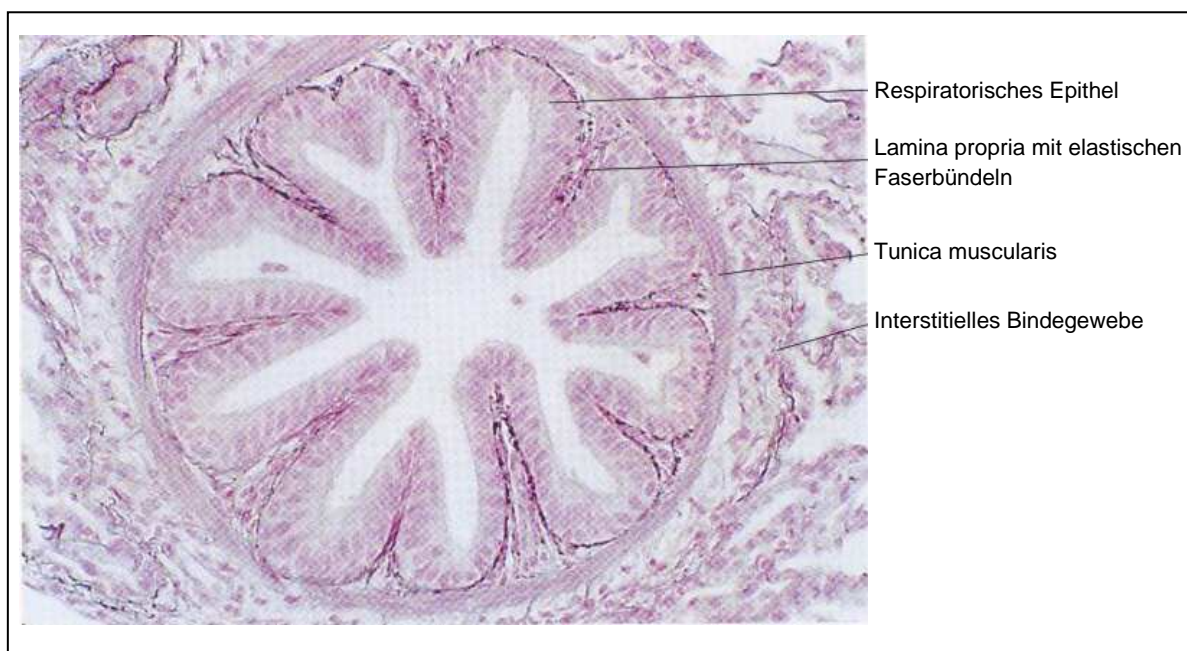
### 2.2.1 Luftleitendes System

An der Bifurkatio tracheae unterteilt sich die Luftröhre in zwei Hauptbronchien (Bronchi prinzipales). Diese gliedern sich, in ihrem Durchmesser kontinuierlich abnehmend, in ein intrapulmonales Netzwerk von Bronchien und Bronchioli.

In ihrer Form und Struktur unterscheiden sich die Bronchien von der Trachea in geringem Ausmaß. Die noch in der Trachea das Lumen fast vollkommen umschließenden Knorpelspangen nehmen mit fortschreitender Verästelung der Bronchien an Größe und Vollständigkeit ab. Das Lumen selbst ist mit einem respiratorischen Flimmerepithel ausgekleidet. Dieses, mit Becherzellen ausgestattete Epithel, sezerniert eine Flüssigkeit mit bakteriostatischer Wirkung und besitzt somit eine abwehrregulatorische Funktion. Den Abschluss des luftleitenden Systems bilden die Endbronchen (Bronchioli terminales). In

deren Epithel befinden sich hochprismatische Zellen ohne Zilien, sogenannte Clara-Zellen. Nach LIEBICH (1999) liegt die Aufgabe der Clara-Zellen in der Produktion proteolytischer Enzyme, um eine Verflüssigung des Bronchialschleims zu gewährleisten. Die Autoren BOULJIHAD und LEIPOLD (1994) sehen darüber hinaus die Synthese, Speicherung und Sekretion von Glycoproteinen als Funktion dieser spezialisierten Zellen. Die Glycoproteine sollen demnach einen Teil der extrazellulären Auskleidung der Bronchiolen bilden sowie an der Erneuerung des Bronchialepithels und am Metabolismus von xenobiotischem Material beteiligt sein.

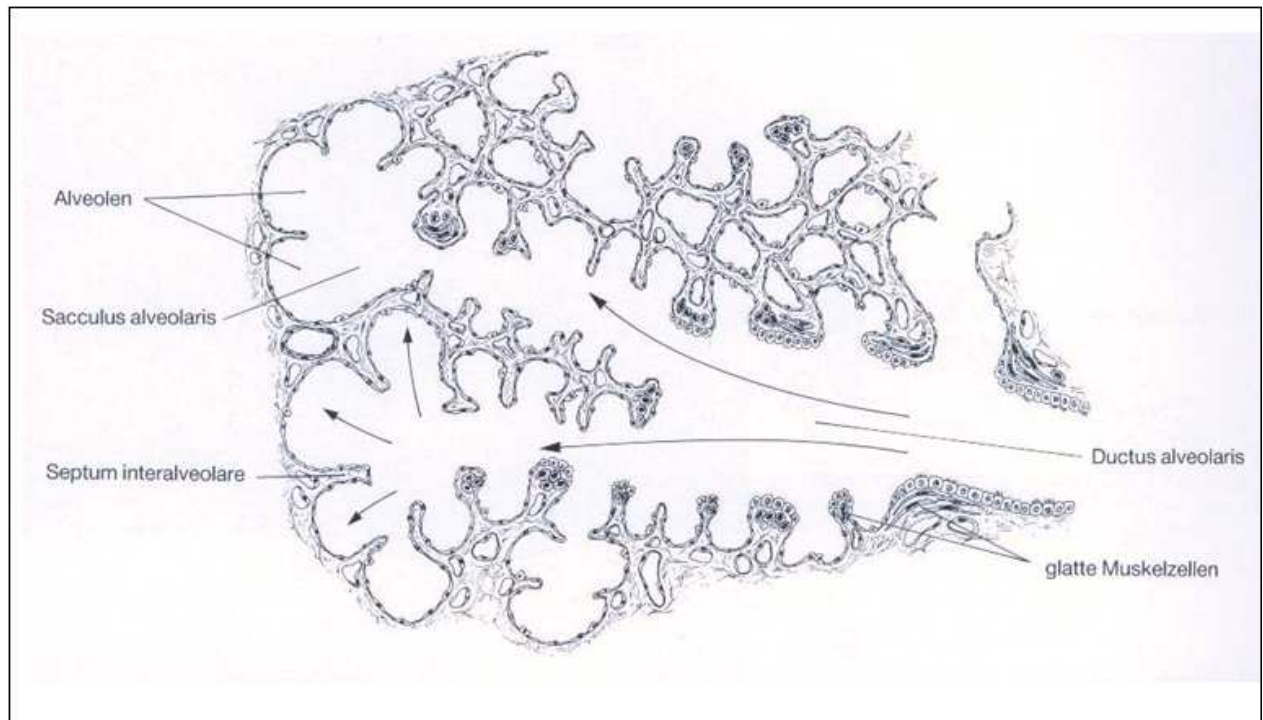
In den Wänden der Bronchioli fehlen Drüsen und Knorpel­einlagerungen. Besonders kräftig ausgeprägt hingegen ist die Tunica muscularis (Abb. 2). Dieser Schicht kommt für die Regulierung der Ventilation der luftleitenden Atemwege eine entscheidende Bedeutung zu. Eine Kontraktion der zirkulär angeordneten glatten Muskelzellen führt zu einer Verengung des Bronchiallumens und folgend zu einer Erhöhung des respiratorischen Widerstandes.



**Abb. 2:** Ausschnitt aus der Wand eines Bronchiolus. Lunge, Kalb. Färbung Resorcin-Fuchsin-Kernechtrot, Vergr. 275fach (nach LIEBICH, Abb. 11-14, 1999)

## 2.2.2 Respiratorisches System

Das luftleitende, verzweigte System der Bronchien und Bronchioli endet in Alveolargängen. Am Ende dieser Ductus alveolares befinden sich durch weitere Verästelung säckchenförmig angeordnete Alveolen (Abb. 3).



**Abb. 3:** Endaufzweigung des Alveolarbaumes (nach LIEBICH, Abb. 11-17, 1999)

Die innere Auskleidung der Alveolen besteht aus alveolären Epithelzellen (Pneumozyten). Etwa 95% dieses Zellverbandes werden durch Pneumozyten des Typ I dargestellt. Diese sehr dünnen ( $< 0,1 \mu\text{m}$ ), organellarmen Zellen sind als Bestandteil der Blut-Luft-Schranke durch einen erhöhten transepithelialen Transport von Stoffen gekennzeichnet. Pneumozyten Typ II sind spezialisierte Epithelzellen (5% des Alveolarepithels) und reich an Zellorganellen. Charakteristisch sind die sogenannten „*lamellar bodies*“. Diese apikal liegenden Sekretgranula werden durch Exozytose an die freie Alveolaroberfläche abgegeben. Das phospholipidreiche Surfactant verteilt sich nach dessen Sekretion großflächig und führt zu einer Reduzierung der Oberflächenspannung. Die Pneumozyten Typ II sind in der Lage, sich zu Pneumozyten Typ I zu transformieren.

Zwei benachbarte Alveolen sind durch ein Septum interalveolare voneinander getrennt. Die Septenbildung ist entscheidend für die Oberflächenvergrößerung des respiratorischen Systems und dient dem alveolären Gasaustausch. Weiterhin befinden sich in dem feinen



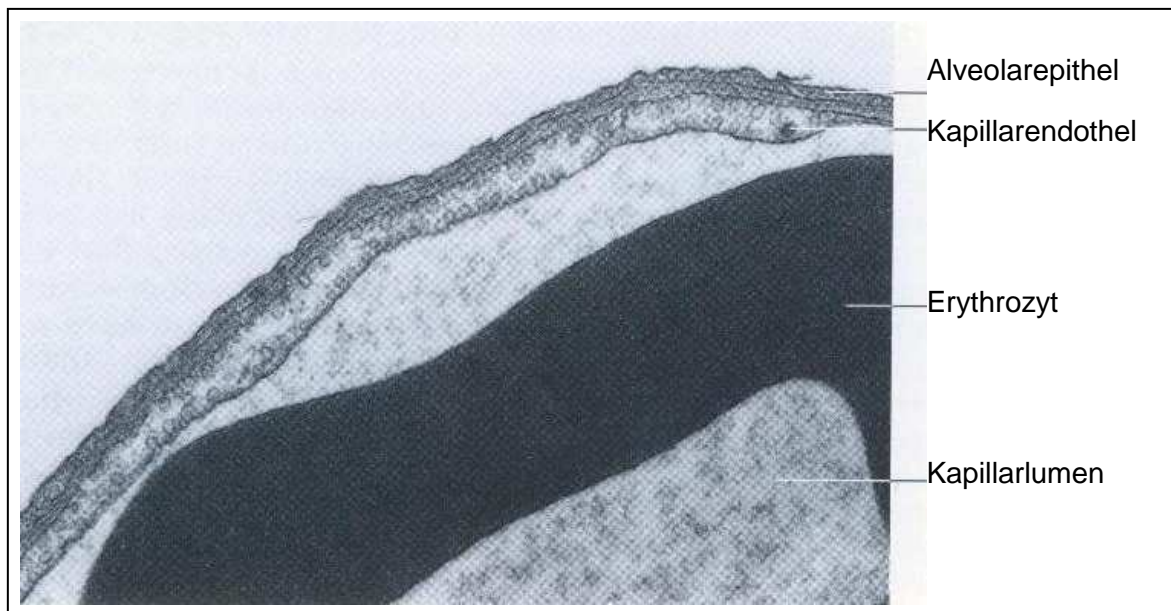
Netz aus kollagenen und elastischen Fasern Zellen des Immunsystems. Um die Funktionen von Lymphozyten, Granulozyten und pulmonalen, intravasalen Makrophagen zu gewährleisten, liegt dem Alveolarepithel ein dichtes Kapillarnetz an.

Alveolarwände sind zusätzlich durch Poren gekennzeichnet, welche zu einer interalveolären Zirkulation und einem Druckausgleich führen. Kontraktile Zellen in den Septa interalveolaria bedingen die Reduktion des Alveolarlumens im Moment der Expiration.

BOULJIHAD und LEIPOLD (1994) haben in ihrer Arbeit die Feinstruktur, Zusammensetzung und Lokalisation der Zellpopulation in der Lunge des Schafes untersucht. Ihren Ergebnissen zufolge gibt es keine grundlegenden Unterschiede im Vergleich zu den Lungen anderer Haussäugetiere.

### 2.2.3 Blut-Luft-Schranke

Der Austausch von Atemgasen erfolgt über die Blut-Luft-Schranke. Dabei passiert ein Gasmolekül vom Alveolarlumen mehrere Schichten bis in das Plasmalemm der Erythrozyten (Abb. 4). Für die Qualität des Gasaustausches sind sowohl hämodynamische (Blutdruck; Gefäßweite) als auch atemmechanische Parameter entscheidend. Belüftungsstörungen (Ödeme, Atelektasen) führen zu einem mangelhaften Gasaustausch mit entsprechenden Anstieg bzw. Abfall der Blutgase.



**Abb. 4:** Feinstruktur einer Alveole mit anliegender Kapillare („Blut-Luft-Schranke). Vergr. 13000fach (nach LIEBICH, Abb. 11-20, 1999)

#### **2.2.4 Broncho-assoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT = Bronchus-Associated-Lymphoid-Tissue)**

Die Lunge verfügt über unspezifische Abwehrmechanismen. Gewährleistet durch das zilienbesetzte Flimmerepithel und dem von Bronchialdrüsen sowie Becher-, und Clarazellen gebildeten Schleim, kann in den oberen Atemwegen durch die mukoziliäre Clearance das Risiko von Atemwegsinfektionen reduziert werden. Zusätzlich ist bei Wiederkäuern, Katze und Schwein ein broncho-assoziiertes lymphatisches Gewebe ausgebildet. In der Lamina propria der Schleimhautauskleidung der Bronchioli sind zahlreiche Lymphozyten (B- und T-Zellen) vorhanden. In Höhe der Bronchioli befinden sich im Lymphoepithel anstatt von Becherzellen oder Flimmerhärdchen ebenfalls Lymphozyten. Zusätzlich sind an der Innenseite der Alveolarwände lokalisiert, Alveolarmakrophagen vorhanden.

Das BALT ist ein Bestandteil des induzierbaren, Schleimhaut-assoziierten, lymphatischen Gewebes (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue* = MALT). Unter physiologischen Bedingungen sind lediglich Lymphgewebeinseln unter der Schleimhaut ausgebildet. Bei anhaltender Immunstimulation kommt es durch die Aktivierung der Lymphozyten zu einer Hyperplasie des BALT. Diese Reaktion ist bei Schwein, Ratte und Schaf besonders stark ausgeprägt (LIEBICH et al. 1999). Dabei können aufgrund Epithelzellhyperplasie und Hypertrophie der glatten Muskelzellen ein erhöhter Atemwegswiderstand und mangelhafter Sauerstofftransport die Folgen sein.

### **2.3 Variabilität der hypoxisch – pulmonalen Vasokonstriktion beim Schaf**

Die hypoxisch – pulmonale Vasokonstriktion (HPV) beschreibt einen Mechanismus, der verhindert, dass nicht belüftetes Lungengewebe perfundiert wird. Grundlage für diese Vorrichtung ist der sogenannte Euler – Liljestrand – Reflex (EULER und LILJESTRAND 1946). Ein verminderter Sauerstoffgehalt in den Alveolen führt zu einer reflektorischen Vasokonstriktion in den nicht belüfteten Arealen. Somit passiert das Blut nur Bereiche der Lunge, in denen eine Oxygenierung möglich ist.

Eine Variabilität der HPV konnte bereits in frühen Studien sowohl zwischen den Spezies als auch interindividuell festgestellt werden (GROVER et al. 1963).

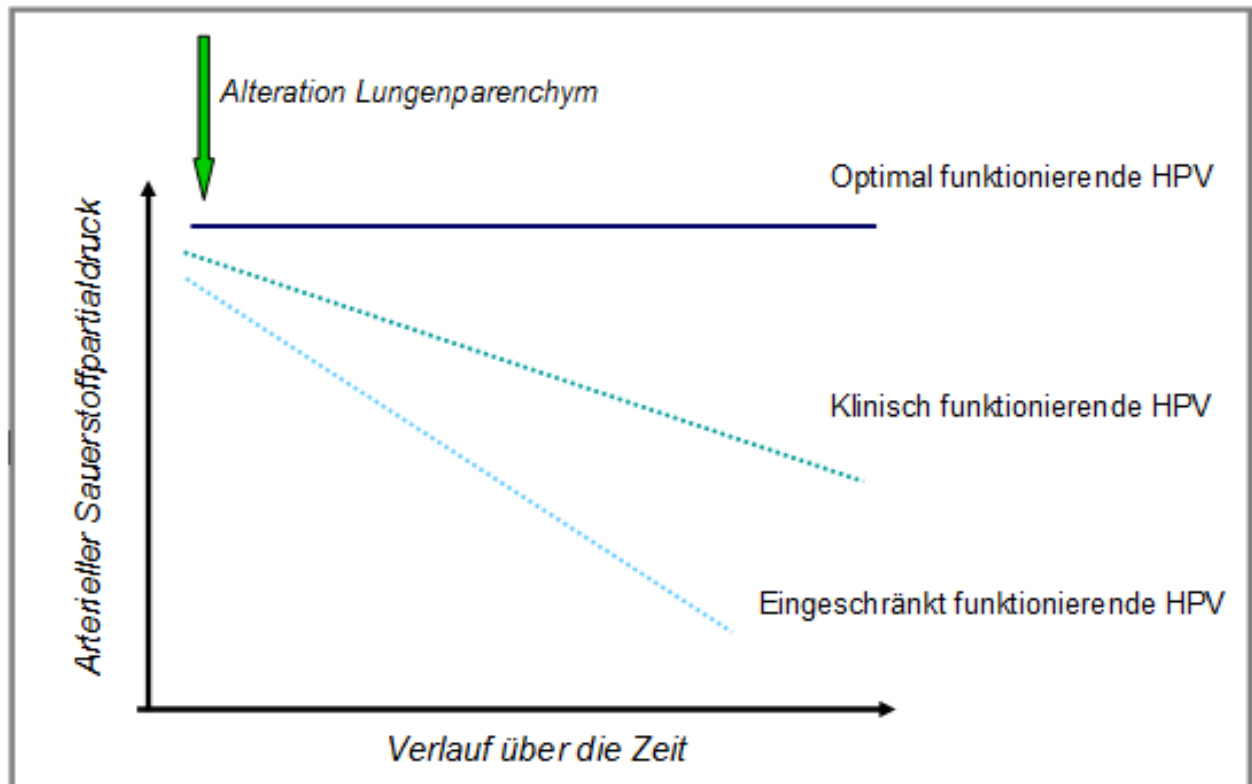
Die Autoren AHMED et al. (1983) gliedern speziell Schafe in Individuen, die über eine funktionierende HPV verfügen und Tiere, die als „nonresponders“ diesen Mechanismus kaum zeigen. Aus einer Gruppe von 58 Mutterschafen konnte bei 5 Tieren eine Erhöhung des pulmonalen vaskulären Widerstandes um 6% detektiert werden. Dieser Widerstand,



induziert durch eine Vasokonstriktion, erhöhte sich bei den übrigen „responder“ – Tieren um 70%.

Die Ätiologie dieser interindividuellen Variabilität der HPV beim Schaf ist bislang nicht aufgeklärt. Einen möglichen Einfluss auf dieses Phänomen schreiben Autoren der Degranulation von Mastzellen im Lungenparenchym oder auch der verstärkten Produktion inhibitorischer Prostaglandine zu (AHMED et al. 1983; AHMED et al. 1982).

Im Falle einer Beeinträchtigung der Ventilation eines Lungenbereiches führt im Normalfall die Umverteilung des pulmonalen Blutvolumens zu einer dennoch ausreichenden Oxygenierung. Fehlt dieser Kompensationsmechanismus, kommt es in Folge der Durchblutung nicht belüfteter Kompartimente zu einer gegebenenfalls stark ausgeprägten Hypoxämie (siehe Abb. 5).



**Abb. 5:** Schematische Darstellung des Einflusses der hypoxisch – pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Eine „Optimal funktionierenden HPV“ ist lediglich theoretischer Natur. In der klinischen Realität („Klinisch funktionierende HPV“) tritt in der Regel eine Beeinträchtigung des Gasaustausches nach Alteration des Lungenparenchyms ein. Ist die HPV eingeschränkt, fällt diese Beeinträchtigung deutlicher aus (z.B.stärkerer Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruck).

## 2.4 Pharmakologie der Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren

### 2.4.1 Adrenerge Rezeptoren allgemein

Adrenerge Rezeptoren sind der Zellmembran aufliegend das Bindeglied zur Signalübertragung durch Neurotransmitter. Man unterscheidet zwischen drei Subtypen:  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren,  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren und  $\beta$ -Adrenozeptoren. Eine Unterteilung dieser Subtypen in weitere Untergruppen ist sowohl in der Humanmedizin als auch bei einigen Tierarten bekannt (ZHONG & MINNEMAN 1999). Im Gewebe sind die Adrenozeptoren vielfältig verteilt. Deren Expression wird hauptsächlich von Gen-kodierenden Rezeptoren reguliert. Entsprechend ihrer Funktionen führen sie zu organspezifischen Reaktionen. Die wichtigsten sind mit einer Übersicht ihrer Funktionen in Tabelle 1 aufgeführt.

$\alpha_1$ -Adrenozeptoren	$\alpha_2$ -Adrenozeptoren	$\beta$ -Adrenozeptoren
Vasokonstriktion	Hemmung Noradrenalinfreisetzung	Erhöhung Frequenz und Kontraktionskraft Herz ( $\beta_1$ )
Kontraktion der intestinalen Sphincteren	Senkung Sympathicotonus	Erhöhung Reninfreisetzung ( $\beta_1$ )
Uteruskontraktion	Intestinale Relaxation	Vasodilatation ( $\beta_2$ )
Pupillendilatation		Bronchodilatation ( $\beta_2$ )
		Glykogenolyse ( $\beta_2$ )
		Uteruskontraktion ( $\beta_2$ )
		Thermogenese ( $\beta_2$ )

**Tab. 1:** Funktionen adrenerger Rezeptoren (nach ENGELHARDT und BREVES, 2000)

### 2.4.2 Lokalisation von Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren

Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren sind als Adrenozeptoren ein Bestandteil des vegetativen Nervensystems. Im Gegensatz zu Alpha<sub>1</sub>-Rezeptoren befinden sie sich in der Regel nicht auf vom Sympathikus innervierten Organen. Ihre Verteilung ist vor allem auf Neuronen lokalisiert,

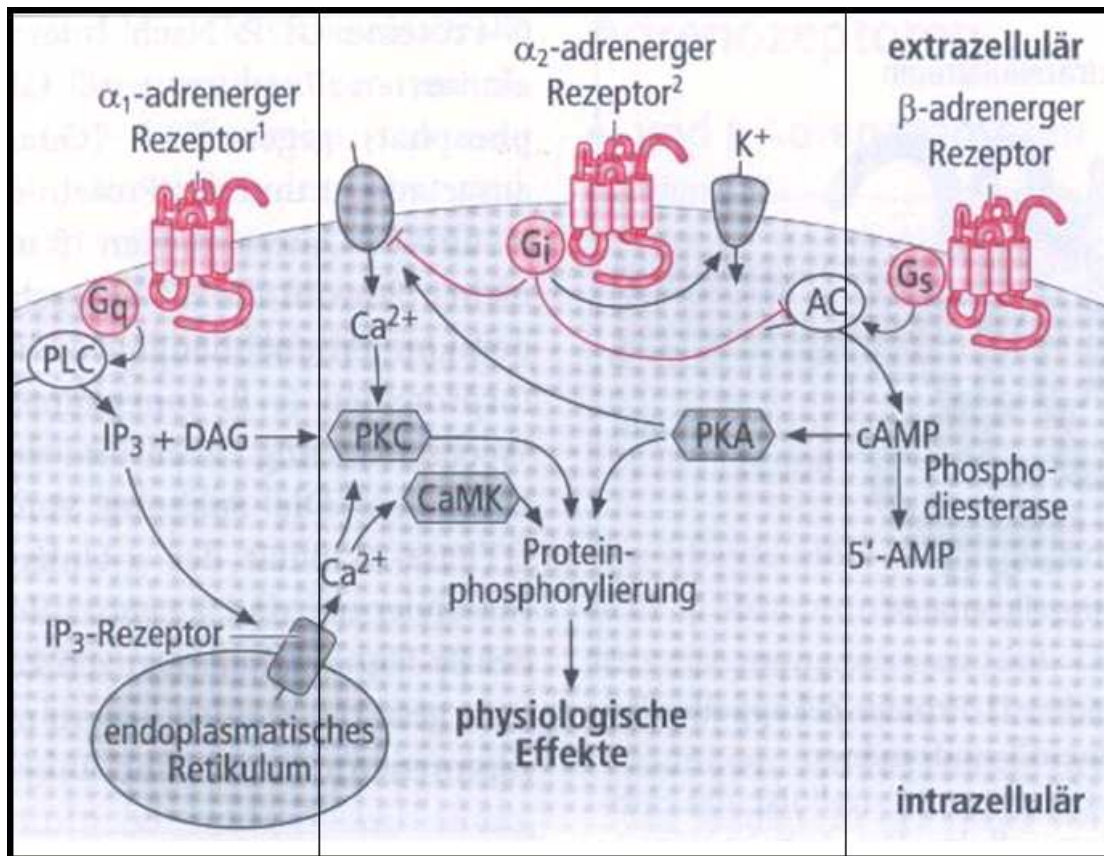
zum Beispiel auf der Membran adrenerger Nervenzellendigungen (ENGELHARDT und BREVES, 2000). Eine Ausnahme bildet dabei die glatte Muskulatur.

Auch im zentralen Nervensystem sind Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark gegenwärtig. Sie können dabei sowohl prä- als auch postsynaptisch vorkommen (PHILIPPSEN, 2006). Präsynaptische Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren hemmen über einen negativen feedback-Mechanismus die weitere Ausschüttung von Noradrenalin. Im Gegensatz dazu bewirkt eine postsynaptische Lokalisation eine Stimulierung des noradrenergen Systems (COULL, 1994).

### 2.4.3 Signalübertragung an Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren

Adrenozeptoren dienen zur Signalübermittlung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin. Diese Catecholamine sind G-Protein (*Guanin-Nucleotid*) gekoppelt und gehören zu den heptahelicalen Transmembranproteinen. Dabei ermöglicht eine extrazelluläre Bindungsstelle die Bindung des Botenstoffs. Intrazellulär kommuniziert das regulatorische G-Protein mit dem Rezeptor und initiiert folgende Signalkaskade im Zellinnern (Abb. 6).

Durch die Kopplung von Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren an inhibitorische G-Proteine kommt es bei Stimulierung der Rezeptoren zu einer Absenkung des intrazellulären cAMP-Spiegels und einer Regulierung der Calcium- und Kaliumkanäle (siehe Abb. 6) cAMP zählt zu den *second messengers* und aktiviert Proteinkinasen. Diese Enzyme bedingen die Überführung von inaktiven Phosphorylasen oder Lipasen in ihre aktive Form. In der glatten Muskulatur führt eine Proteinkinase-vermittelte Hemmung der Myosin-Leichtketten-Kinase zu einer verminderten Kontraktionskraft. Kontraktionsauslösendes Agens der glatten Muskelzelle ist Calcium. Die Komplexbildung aus Calcium und Calmodulin initiiert die Signalkaskade mit einer abschließenden Kontraktion. Aufgrund eines geringen intrazellulären Calciumspeichers sind glatte Muskelzellen vom extrazellulären Calciumeinstrom abhängig (ENGELHARDT und BREVES, 2000). Spannungsabhängige Calciumkanäle werden von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten gehemmt (ESTLER und SCHMIDT, 2007).



**Abb. 6:** (nach ESTLER und SCHMIDT, 2007):

PLC=Phospholipase C

Proteinkinase K

DAG=Diacylglycerol

PKC=Phosphokinase C

cAMP=cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat

5'-AMP=Adenosin-5'-monophosphat

CaMK=Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase

IP<sub>3</sub>=Inositol-1,4,5-triphosphat

AC=Adenylatcyclase

#### 2.4.4 Desensibilisierung

Die Desensibilisierung adrenerger Rezeptoren ist auf verschiedenen Wegen beschrieben. Eine verminderte Reaktion auf bekannte Reize kann verursacht werden durch: funktionelle Abkopplung der Rezeptoren, physikalische Trennung des Rezeptors von der Zelloberfläche und die Verringerung der Anzahl an Rezeptoren. Die Zeitspanne solcher Prozesse kann von Sekunden bis zu Stunden andauern (HAUSDORFF et al. 1990).

### 2.4.5 Alpha-Sympathikomimetika in der Humanmedizin

Sympathikomimetika wirken auf adrenerge Rezeptoren agonistisch direkt stimulierend oder indirekt über eine Erhöhung der Noradrenalkonzentration.

Die Anwendung direkt wirksamer Sympathikomimetika ist abhängig von der Lokalisation der Adrenozeptoren. In der Humanmedizin umfasst das Anwendungsgebiet von Stoffen mit alpha-selektiver Wirkung die peripher angreifenden Imidazolderivate (Tab. 2). Diese lokal wirkenden Substanzen werden zur Abschwellung der Schleimhaut im Nasenrachenraum angewandt. Andere Stoffe dieser Wirkstoffgruppe induzieren zentral eine Senkung des Sympathikotonus. Die damit einhergehende Blutdrucksenkung war anfangs wichtigste Indikation von Clonidin, einem der „Prototypen“ der synthetischen Alpha<sub>2</sub>-Agonisten (AMERY et al. 1969). Die in dieser Zeit in der Humanmedizin eher als Nebenwirkungen angesehenen sedativ/hypnotischen Reaktionen wurden schon in den 60er Jahren in der Veterinärmedizin therapeutisch eingesetzt (LÖSCHER et al. 2006, CLARKE und HALL 1969). Zum heutigen Zeitpunkt nutzt man auch in der Humanmedizin die sedierende Wirkung von Clonidin zum Beispiel zur Ruhigstellung mechanisch intervenierter Intensivpatienten (CHAMORRO et al. 2008). Der Einsatz von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten zur Behandlung psychosomatischer Erkrankungen wird aktuell überprüft und erforscht (WIGAL 2009, HEDDERICK et al. 2009). In Folge einer Reduzierung der Erregbarkeit durch Hemmung der noradrenergen Neuronen im Locus coeruleus sollen Erkrankungen mit Erregungszuständen gelindert werden. Clonidin wird bei Kindern mit Tourette's Syndrom oder Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom eingesetzt (SCAHILL 2009, KANG et al. 2009, PONCIN et al. 2007). Weitere Indikationsgebiete sind in der Humanmedizin die Behandlung von Glaukomen sowie die additive Wirkung von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten auf Lokalanästhetika (PÖPPING et al. 2009, ELIA et al. 2008, CRASSOUS et al. 2007).

Wirkstoff	Selektivität	Präparat	Therapeutischer Einsatz
Adrenalin (Neurotransmitter)	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Suprarenin® (H.M.)	Notfallmedikament bei Herzstillstand
Noradrenalin (Neurotransmitter)	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$	Arterenol® (H.M.)	Periphere Vasokonstriktion (z.B. septischer Schock)
Imidazolderivate (z.B. Xylometazolin)	$\alpha_1, \alpha_2$	Otriven® (H.M.)	Lokale Schleimhautabschwellung des Nasenrachenraums
Norfenefrin	$\alpha_1$	Novadral® (H.M.)	Hypotonie
Clonidin	$\alpha_2$	Clonidin-ratiopharm® (H.M.)	Hypertonie

**Tab. 2:** Beispielhafte Darstellung  $\alpha$ -Sympathikomimetika; Präparate mit Zulassung in der Humanmedizin (=H.M.)

#### 2.4.6 Klassifizierung von Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Veterinärmedizin

Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin gliedert sich die Familie der Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren in 3 Subtypen:  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  (MacKINNON et al. 1994). Ihre lokalisationsbedingten Wirkungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Der in der Ohrspeicheldrüse der Ratte und in der Epiphysis cerebri des Rindes nachgewiesene, ursprünglich als eigener Subtyp klassifizierte  $\alpha_{2D}$ -Rezeptor, wurde als eine Variante des  $\alpha_{2A}$ -Rezeptors identifiziert (BADINO et al. 2004, DOCHERTY 1998).

Ursprünglich in der Humanmedizin als Antihypertensivum entwickelt, wurde in den 1960er Jahren Xylazin als erste Substanz in dieser Wirkstoffgruppe in der Veterinärmedizin eingesetzt (CLARKE und HALL, 1969). Die neueren Stoffe sind diesem in ihren Wirkungsqualitäten ähnlich und unterscheiden sich nur in Wirkungsdauer und -potenz.

	$\alpha_{2A}$	$\alpha_{2B}$	$\alpha_{2C}$
Lokalisation	Großhirnrinde,  Loecus caeruleus  Thrombozyten	Rückenmark,  glatte Gefäßmuskulatur	Rückenmark
Wirkung	Analgesie,  Sedation,  zentrale Senkung des Sympthikotonus → Vasodilatation;  Bradycardie	Analgesie Vasokonstriktion (Hypertonie)	Analgesie  Hypothermie

**Tab. 3:** Lokalisation und Wirkung der  $\alpha_2$ -Subtypen

Aufgrund der zentralen und peripheren Lokalisation der  $\alpha$ -Rezeptoren induzieren deren Agonisten sowohl lokale Reaktionen in der Peripherie als auch zentralnervös gesteuerte Mechanismen.

Durch die Stimulierung peripherer  $\alpha_{2B}$ -Rezeptoren erfolgt initial eine Vasokonstriktion. Dem daraus resultierenden kurzfristigen Blutdruckanstieg schließt sich eine längere Phase des Blutdruckabfalls an. Ursache hierfür ist die Stimulierung zentraler  $\alpha_{2A}$ -Rezeptoren und daraus folgend eine Senkung des Sympathikotonus (BADINO et al. 2004).

In der Veterinärmedizin kommen Alpha<sub>2</sub>-Agonisten aufgrund ihrer sedierenden und analgetischen Wirkung therapeutisch zum Einsatz. Zentral gelegene  $\alpha_2$ -Rezeptoren sind verantwortlich für den analgetischen Effekt. BOUCHENAFI und LIVINGSTON (1987) konnten in ihrer Arbeit im ovinen Rückenmark (Lamina II des Dorsalhorns)  $\alpha_2$ -Rezeptoren nachweisen. Dieses Gebiet gilt als eine der Schaltstellen der nociceptiven Reizweiterleitung. Für die Stärke der analgetischen Wirkung von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten bestehen speziesspezifische Unterschiede (siehe Punkt 2.5.1).

Die sedierende Wirkung wird durch zentral gelegene  $\alpha_{2A}$ -Rezeptoren vermittelt. Diese sind am Hund in hoher Dichte im Locus coeruleus nachgewiesen worden (SCHWARTZ et al 1999).

In diesem Teilgebiet der Formatio reticularis werden nach aktuellem Stand der Wissenschaft Funktionen wie Aufmerksamkeit und Orientierung gesteuert.

## 2.5 Anwendung Alpha<sub>2</sub>-Agonisten in der Veterinärmedizin

### 2.5.1 Therapeutische Indikationen und tierartspezifische Sensibilität

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten sind eine Stoffgruppe, aus der verschiedene Vertreter für therapeutische Anwendungen in der Veterinärmedizin zugelassen sind. Indikationen sind die Analgesie sowie die Sedierung bzw. Prämedikation von Narkosen. Tabelle 4 beinhaltet eine beispielhafte Auflistung der aktuell in Deutschland verfügbaren Präparate.

Wirkstoff	Selektivität	Präparat	Indikation	Zugelassene Tierart
Xylazin	$\alpha_2 / \alpha_1 = 160$	Rompun®	Sedation, Analgesie, Muskelrelaxation (ggr.)	Rind, Pferd, Hund, Katze, Zoo- und Wildtiere
Medetomidin	$\alpha_2 / \alpha_1 = 1600$	Domitor®	Siehe Xylazin	Hund, Katze
Detomidin	$\alpha_2 > \alpha_1$	Domosedan ®	Sedation/Analgesie > Xylazin (Wirkung)	Pferd, Rind
Romifidin	$\alpha_2 > \alpha_1$	Sedivet®	Siehe Xylazin	Pferd

**Tab. 4:** Alpha<sub>2</sub>-Agonisten mit veterinärmedizinischer Zulassung. Neben den genannten Originalpräparaten sind mittlerweile auch verschiedene Generika zugelassen.

Für das Schaf gibt es in Deutschland jedoch kein zugelassenes Präparat. Nach dem Arzneimittelgesetz § 56a Abs. 2 darf aufgrund des Fehlens eines zugelassenen Medikaments für diese Tierart und Indikation ein Xylazin-Präparat umgewidmet werden. Nach der Umwidnungskaskade muss dabei ein für dieses Indikationsgebiet für eine andere Tierart zugelassenes Präparat zum Einsatz kommen. Empfehlenswert aufgrund der



Verwandtschaft innerhalb einer Tierart ist dabei ein Medikament, welches für Rinder zugelassen ist.

Die Sensibilität auf Alpha<sub>2</sub>-Agonisten ist zwischen den Tierarten unterschiedlich stark ausgeprägt (LÖSCHER et al. 2006). Vor allem Xylazin-induzierte Wirkungen sind gekennzeichnet durch eine hohe Variabilität unter den Spezies. Um einen sedativen Effekt beim Pferd zu erreichen, ist im Vergleich zum Rind eine 10x höhere Plasmakonzentration nötig (TÖRNEKE et al. 2003). Die therapeutisch erwünschten Reaktionen auf Xylazin werden beim Schwein ohne Kombination mit beispielsweise Opioiden erst im toxischen Dosisbereich erreicht (LÖSCHER et al. 2006, KNIGHT 1980, GOMEZ et al. 1997). Sowohl die pharmakokinetischen Parameter als auch die therapeutischen Dosen von Detomidin hingegen unterscheiden sich zwischen den untersuchten Tierarten nicht (SALONEN et al. 1989). Die Ursache für dieses Phänomen ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft bisher nicht erklärt worden. Eine Wirkstoff-abhängige Affinität zu den  $\alpha_2$ -Rezeptoren konnten verschiedene Autoren nicht bestätigen (TÖRNEKE et al. 2003, SCHWARTZ und CLARK 1999). Ebenso gibt es in der wissenschaftlichen Literatur keinen Hinweis auf eine tierartspezifische Verteilung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren (BADINO et al. 2005, BOUCHENAFI und LIVINGSTON 1987).

Die Xylazin induzierte Analgesie entspricht tierartabhängig der Wirkung von Morphin von einem Fünftel bis zur vollen Potenz (LÖSCHER et al. 2006). Eine schmerzlindernde Wirkung wird beim Wiederkäuer durch die Verabreichung von Xylazin allein erreicht (GRAND et al. 2001). Bei operativen Eingriffen am stehenden Tier werden Alpha<sub>2</sub>-Agonisten beim Pferd zur Verstärkung des analgetischen Effektes in Kombination mit zum Beispiel Opioiden eingesetzt (LEBLANC 1991, BRUNSON und MAJORS 1987). Zur Therapie visceraler Schmerzen des Pferdes hingegen gehört Xylazin zu den Medikamenten der Wahl (MUIR und ROBERTSON 1985). Zur Durchführung schmerzhafter Maßnahmen an Hund und Katze ist die Applikation von Xylazin mit potenten Analgetika ebenfalls angezeigt (MONTEIRO et al. 2008). In der Literatur wird die analgetische Potenz des Alpha<sub>2</sub>-Agonisten Medetomidin von einzelnen Autoren ähnlich der eines Opioides beschrieben (MUGE et al. 1994, 1996). Nach der Hypothese der Wirkungsvermittlung über zentrale  $\alpha_2$  -Rezeptoren ist die Potenz jedes Alpha<sub>2</sub>-Agonisten durch Besetzung der Rezeptoren begrenzt (LÖSCHER et al. 2006). Die Autoren GRAND und UPTON (2004) untersuchten den analgetischen Effekt nach intravenöser Verabreichung von Xylazin im Vergleich zu einer intramuskulären und subkutanen Injektion am Schaf. Entsprechend der pharmakokinetischen Eigenschaften erfolgt nach intravenöser Applikation ein rascher Wirkungseintritt mit einer kurzzeitigen höheren Wirkungsstärke als bei den übrigen Injektionsformen. Intramuskulär oder subkutan

appliziert, bewirkt der Alpha<sub>2</sub>-Agonist eine länger andauernde Analgesie in einer, über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet, höheren Potenz. Die haemodynamische Depression ist im Falle der intramuskulären Injektion geringer ausgeprägt.

## 2.5.2 Tierartspezifische Nebenwirkungen

Neben der Analgesie ist die Sedation die wichtigste Indikation für den Einsatz von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten. In Folge eines erhöhten endogenen Katecholaminspiegels ist die Sedierung bei ängstlichen oder erregten Tieren jedoch häufig unzureichend (HOPKINS 1987). In solchen Fällen führt eine Erhöhung der Dosis nicht zur gewünschten Beruhigung, sondern lediglich zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen und einer längeren Wirkdauer (CULLEN 1999, GROENENDYK und HALL, 1989). Bei verschiedenen Tierarten sind paradoxe Erregungserscheinungen nach Verabreichung von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten beschrieben. Besonders anfällig scheinen dafür Hund und Katze zu sein. Pferde zeigen diese Zustände verstärkt nach intravenöser Gabe. Beim Rind tritt zu etwa einem Prozent das sogenannte „Rompunbrüllen“ auf (LÖSCHER et al. 2006). Ziegen geben vereinzelt Klagelaute von sich, welche von Schmerzäußerungen zu unterscheiden sind (GANTER 1992).

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten führen in Folge der Lokalisation ihrer Rezeptoren an Myokard und Gefäßen zu unerwünschten haemodynamischen Nebenwirkungen. Dazu gehören Bradykardien mit atrioventrikulären (AV) - Blöcken bis zu 3. Grades sowie eine Reduzierung der ventrikulären Kontraktionskraft und des Herzminutenvolumens (ALEF und OECHTERING 2001, BENSON und THURMAN 1990, MUIR et al. 1979). Zu einem AV-Block 2. Grades kommt es häufig beim Pferd (KERR et al. 1972). In der Literatur ist ein Einzelfall bekannt, nach dem ein Pferd nach einer Dosis von 0,5 mg/kg Xylazin Herzkammerflimmern zeigte (STEFFEY et al. 1985). Herzrhythymien können verursacht werden durch die Stimulierung von  $\alpha$ -Rezeptoren am Myocard (TRANQUILLI et al. 1986). Das Parasympatholytikum Atropin kann durch einen reduzierten Vaguseinfluss auf die AV-Überleitung solche Nebenwirkungen minimieren (BROWN 1986, KERR et al. 1972).

Die zentral muskelrelaxierende Wirkung ist beim Wiederkäuer stark ausgeprägt und führt zum Ablegen der Tiere in Seitenlage. Bei den Equiden führt die Applikation von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten zu Ataxien (BUENO et al. 1999).

$\alpha_2$ -Rezeptoren sind peripher auch in der glatten Muskulatur des Magendarmtraktes exprimiert (RUCKEBUSCH, 1983). Durch deren Stimulierung kommt es zu einer Reduktion der Darmmotilität (ZUILLAN et al. 2010). Aufgrund der Gefahr von Obstipationen und weiterer Kolikformen sollte Equiden und Rindern, aber auch Carnivoren, nach Verabreichung

eines Alpha<sub>2</sub>-Agonisten zunächst eine uneingeschränkte Futteraufnahme verwehrt werden (BRAUN et al. 2002, MAUGERI et al. 1994). Ebenso angezeigt ist ein Fasten der Tiere vor der Medikation. Beim Rind wird durch Xylazin der Schluckreflex gehemmt. Aufgrund des hierauf begründeten Regurgitierens und des damit verbundenen Risikos einer Futteraspiration sollten Wiederkäuer 24 Stunden vor Alpha<sub>2</sub>-Agonistenapplikation keinen Zugang zu Futter bekommen (HALL et al. 2001). Auch wegen der gesteigerten Salivation muss bei den Wiederkäuern einer Aspiration entgegengewirkt werden. Vermutlich durch die Pansen- und Darmatonie bedingt, zeigen Rinder vereinzelt innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach Xylazinverabreichung Durchfall (BROWN 1986). Vor allem bei großen Hunderassen können in Folge der reduzierten Magendarmmotorik Blähungen auftreten (GROSS 2001).

Xylazin führt bei Hund und Katze zum Erbrechen (NAVARRO und FRIEDMAN, 1975). Bei der Katze wird das Brechzentrum stärker stimuliert als durch klassische Emetika wie zum Beispiel Apomorphin (CRUZ et al. 2000). Daher wird der Alpha<sub>2</sub>-Agonist bei dieser Tierart therapeutisch zum Auslösen von Erbrechen eingesetzt (HIKASA et al. 1989). Die emetische Wirkung ist nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion größer als nach intravenöser (NEWKIRK und MILES 1974, YATES 1973).

Durch periphere α<sub>1</sub>-Rezeptoren-bedingte Uteruskontraktionen kann die Verabreichung von Xylazin im letzten Trächtigkeitsdrittel beim Rind zu Fehlgeburten führen (PEREZ et al. 1997, JONES 1972). Das Medikament ist außerdem in der Lage, die Plazentaschranke zu überwinden (RAFFE und CARPENTER 2007). Somit ist auch der Fötus den unerwünschten Nebenwirkungen ausgesetzt. Der Einsatz von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten beim Jungtier ist postnatal aufgrund der kardiopulmonalen Depression nur eingeschränkt möglich (KERR et al. 2009, THOMPSON et al. 1991, GUARD und SCHWARK 1984). In Bezug auf das postoperative Management des Fohlens ist eine Xylazin-induzierte Hypothermie für über zwei Stunden nach Verabreichung zu beachten (ROBERTSON 2003).

Eine klinisch unbedeutende Nebenwirkung ist die Hemmung des Antidiuretischen Hormons und damit verbunden eine gesteigerte Diurese (ENGLAND et al. 1992). Bei Rindern kommt es zu einer Erhöhung des Harnvolumens auf das 8-fache für fünf Stunden nach Xylazinverabreichung (THURMON et al. 1978).

Auswirkungen auf den Respirationstrakt sind mit Ausnahme von Schaf und Ratte beim gesunden Tier klinisch eher unbedeutend. In hohen Dosen führt Xylazin bei Hund und Katze zu einer verringerten Atemfrequenz und einem reduzierten Atemzugvolumen (ALEF 2003). In der Arbeit von KLIDE et al. (1975) konnte trotz der respiratorischdepressiven Wirkungen beim Hund kein signifikanter Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes festgestellt

werden. Auch beim Pferd wurde ein Einfluss von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck als nur geringgradig und vorübergehend beschrieben (HUBBEL 2007).

Ein signifikanter Abfall des PaO<sub>2</sub> sowie ein Anstieg des PaCO<sub>2</sub> ist beim Kalb bereits in älteren Studien veröffentlicht worden (BLAZE et al. 1988, DE MOOR und DESMET, 1971). Diese Effekte werden im Vergleich zu den Reaktionen des Schafes auf Alpha<sub>2</sub>-Agonisten als moderat beschrieben (BLAZE et al. 1988, RINGS und MUIR 1982).

Neben dem Schaf ist die Ratte die einzige in der Literatur beschriebene Tierart, die nach Xylazin-Applikation starke pulmonale Veränderungen zeigt (YASUHARA et al. 2000). Diese Belüftungsstörungen sind gekennzeichnet durch eine rasche Entwicklung nach Injektion, Zellschäden, einen extensiven Pleuraerguss und einer proteinreichen Ödemflüssigkeit des Lungenparenchyms (AMOUZADEH et al. 1991). Das sowohl alveoläre als auch in Stroma darstellbare Lungenödem wird auf Störungen der Endothelpermeabilität zurückgeführt (AMOUZADEH et al. 1993). Histologisch konnte diese Forschungsgruppe aufgrund eines Kontaktverlustes von Endothelzellen und Basalmembran ihre These untermauern. Eine direkte Toxizität von Xylazin auf Endothelzellen haben die Wissenschaftler nach Inkubation des Medikamentes mit bovinen pulmonalarteriellen Endothelzellen nicht nachweisen können.

Neben den oben genannten Haus- und Nutztieren ist das Xylazin-Präparat Rompun® auch für Zoo- und Wildtiere zugelassen.

Diese in Freiheit oder in Tiergärten lebenden Tiere sind ohne betäubende Maßnahmen für eine medizinische Versorgung nicht zugänglich (AL-SOBAYIL et al. 2009, ODA et al. 2009, CATTET et al. 2003, JAMES et al. 1990, FISCHER et al. 1997). Eine speziesabhängige Sensibilität auf Alpha<sub>2</sub>-Agonisten ist bei diesen Tierarten bislang wissenschaftlich nur unzureichend untersucht (STORMS et al. 2005, CHITTICK et al. 2001, GALKA et al. 1999). Einige Studien belegen indes anhand von Pulsoximetrie und Blutgasanalysen eine durch Xylazin induzierte Hypoxämie beim Wildwiederkäuer (READ et al. 2001, CAULKETT et al. 2000a, CAULKETT et al. 2000b, FERNANDEZ-MORAN et al. 2000).

### **2.5.3 Alpha<sub>2</sub>-Agonisten-induzierte pulmonale Veränderungen beim Schaf: Stand der Forschung**

Nach bisherigem Forschungsstand zeigt das Schaf als einzige Spezies die im folgenden beschriebenen pulmonalen Veränderungen nach einer Alpha<sub>2</sub>-Agonisten-Applikation. Die Pathogenese der entstehenden Hypoxämie beim Schaf nach Xylazin-Applikation ist

weitgehend unklar. Entsprechende Untersuchungen erfolgten häufig an kleinen Gruppen und in den meisten Arbeiten zeigten die beobachteten Veränderungen starke inter-individuelle Unterschiede. Die prophylaktische und antagonistische Wirkung von Alpha<sub>2</sub>-Antagonisten in Bezug auf die pathophysiologischen Veränderungen nach Xylazin-Applikation lassen jedoch einen spezifischen α<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelten Mechanismus vermuten (NOLAN et al. 1986a). WATERMAN et al. (1987) konnten in ihrer Studie eine Hypoxämie durch die Gabe des Alpha<sub>2</sub>-Antagonisten Idazoxan fünf Minuten vor der Verabreichung der Alpha<sub>2</sub>-Agonisten Xylazin und Detomidin verhindern. Die Applikation des Antagonisten zwanzig Minuten nach Xylazin resultierte in einer Umkehrung des sedativen Effektes, konnte jedoch die bestehende Hypoxämie nicht beeinflussen.

In der Literatur wird im Zusammenhang mit einer Applikation von Xylazin eine Hypoxämie beschrieben (MITCHELL und WILLIAMS 1977, SHOKRY et al. 1976). Eine damit verbundene Hyperkapnie hingegen wurde nicht beobachtet (CELLY et al. 1997, WATERMAN et al. 1987). Die Ausprägung der Hypoxämie ist dosisabhängig (TALKE et al. 2000, CELLY et al. 1999b). Weiterhin reagiert das Schaf auf die Gabe eines Alpha<sub>2</sub>-Agonisten mit einer Bradypnoe (SHOKRY et al. 1976). Darüber hinaus berichten einzelne Autoren von einer signifikanten Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes nach Xylazin-Applikation (KÄSTNER et al. 2007, PAPAZOGLU et al. 1994).

Eine Hypoxämie kann im Allgemeinen durch eine niedrige, inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Hypoventilation, das Vorliegen von intrapulmonalen Shunts, ein Ventilation-Perfusion-Missverhältnis oder eine Beeinträchtigung der Diffusion verursacht werden (HASKINS 2007). Ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion oder ein uneffizienter Austausch der Atemgase über die Blutalveolarschranke kann aus einer ungünstigen Lagerung des Patienten, kollabiertem Lungengewebe (Atelektasen) oder einem Bronchospasmus resultieren. Weitere Ursachen können Hypotension, ein verringertes Herzzeitvolumen oder auch eine Obstruktion der Atemwege sein. Die seitliche oder dorsale Lagerung von vor allem Wiederkäuern führt zu einer Platzierung der Bauchorgane auf dem Diaphragma. Diese veränderten Gewichtsverhältnisse können die Beziehung zwischen Ventilation und Perfusion aus dem Gleichgewicht bringen. Eine Hypoxie ist die logische Folge (STEFFEY 1986). Bisher wurden die pulmonalen Reaktionen nach Injektion von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten bei Schafen sowohl in Sternal- als auch in Rückenlage untersucht. Aufgrund dem Nachweis einer entstehenden Hypoxämie bei sternalgelagerten Schafen kann den oben beschriebenen Effekt der Rückenlage als alleinige Ursache für einen reduzierten Gasaustausch nach Applikation von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten ausgeschlossen werden (CELLY et al. 1997).

Systematische histologische oder biochemische Untersuchungen zur Pathogenese der Xylazin-assoziierten Hypoxämie sind rar. Anhand histologischer Untersuchungen wurde über ein Ödem als Ursache des gestörten Gasaustausches nach Xylazin-Applikation berichtet (CELLY et al. 1999a). In der wie folgt angegebenen zeitlichen Reihenfolge waren morphologische Veränderungen der intravasalen pulmonalen Makrophagen, Endothelschäden der pulmonalen Kapillaren sowie Schäden der Pneumozyten-Typ I sichtbar. Entzündungsmediatoren (Interleukin 1 $\beta$ , freie Sauerstoffradikale, induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase, Prostaglandin E<sub>2</sub>) konnten nicht in einen kausalen Zusammenhang mit der Xylazin-assoziierten Ödementstehung gebracht werden (KÄSTNER et al. 2007, BACON et al. 1998, EISENACH 1988). Der Einfluss von Serumthromboxanen und eine durch Xylazin induzierte pulmonalvaskuläre Thrombosierung wurde ebenfalls nicht nachgewiesen (RAPTOPOULOS et al. 1995, NOLAN et al. 1990). Auch eine Histamin-vermittelte pulmonale Reaktion als Ursache der beobachteten Veränderungen wurde ausgeschlossen (NOLAN et al. 1986a).

Mit einem Lungenödem vereinbare Veränderungen der Lungenmorphologie nach Xylazin-Applikation konnten mittels subjektiver Befundung computertomographischer Untersuchungen bisher nur an einzelnen Tieren demonstriert werden (KÄSTNER et al. 2007). Ein systematischer Nachweis der Entwicklung eines Xylazin-assoziierten Lungenödems auf makroskopischer Ebene steht somit aus. Die Objektivierung dieses Zusammenhanges und dessen Reproduzierbarkeit wäre Bedingung für weiterführende systematische Untersuchungen (ROUBY et al. 2003, RESKE und SEIWERTS, 2009).

Zusammenfassend konnte keine der genannten Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen dem untersuchten biochemischen Mechanismus und der Xylazin-Applikation nachweisen. Als Ursache dafür kommen neben dem tatsächlich fehlenden pathophysiologischen Zusammenhang auch die bereits erwähnten inter-individuellen Unterschiede in der Reaktion auf Xylazin in Frage. Die oben beschriebenen, möglicherweise auftretenden, pulmonalen Veränderungen werden in der wissenschaftlichen Literatur für Schafe als lebensbedrohlich eingeschätzt. Besonders prädisponiert sind dabei Tiere, die bereits vor Verabreichung eines Alpha<sub>2</sub>-Agonisten an einer Atemwegserkrankung leiden (READ 2003).

Die pulmonalen Veränderungen durch Alpha<sub>2</sub>-Agonisten beim Schaf besitzen neben der klinisch-praktischen Relevanz auch eine nicht unerhebliche Bedeutung in humanmedizinischen Fragestellungen. Das Schaf ist ein häufig genutztes Versuchstier in Pulmologie, Anästhesie und Intensivmedizin sowie in anderen Fachbereichen (ENKHBAATAR et al. 2007, KUZKOV et al. 2007, JOHANSSON et al. 2004). Obwohl bisher

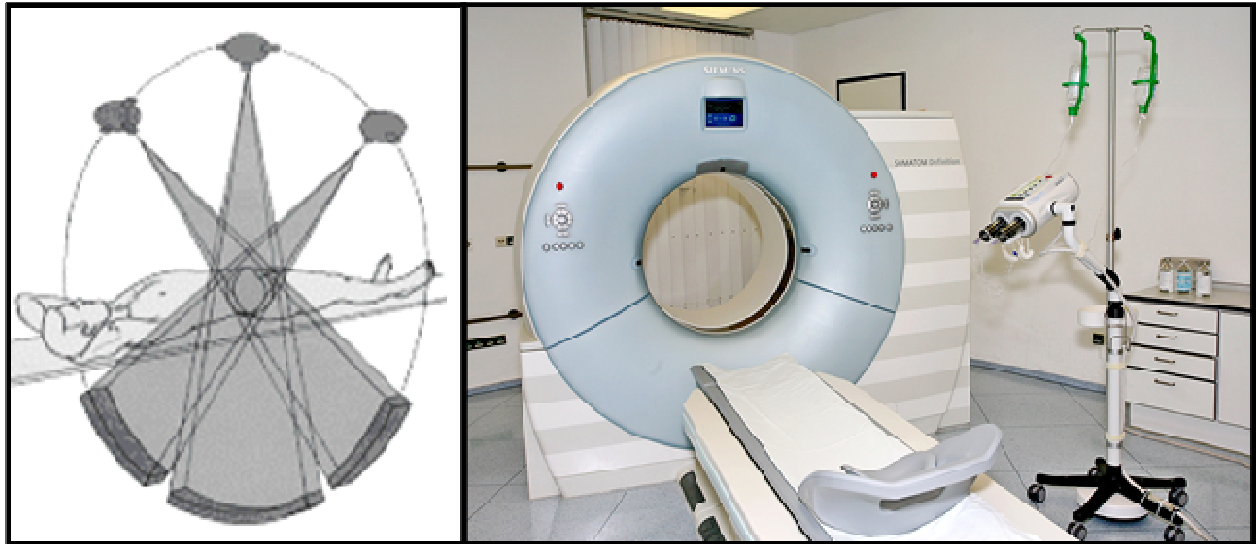
Narkoseprotokolle sowohl mit (LIZARRAGA et al. 2008, MOHAMADNIA et al. 2008) als auch ohne Alpha<sub>2</sub>-Agonisten (WAERHAUG et al. 2009, MUSCH et al. 2008) verwendet wurden, sind nach veterinäranästhesiologischer Expertenmeinung Alpha<sub>2</sub>-Agonisten wie Xylazin nach wie vor die Wirkstoffgruppe der Wahl (KÄSTNER 2006). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es somit kein standardisiertes Narkoseprotokoll, welches diese tierartspezifischen, physiologischen Besonderheiten berücksichtigt und so die möglicherweise narkosebedingten artifiziellen Veränderungen der Lungenfunktion vermeidet.

## **2.6 Computertomographie in der Lungendiagnostik**

### **2.6.1 Computertomographie allgemein**

Die Computertomographie (CT) basiert auf einer rechnergestützten Auswertung vieler, aus verschiedenen Richtungen aufgenommenen Röntgenaufnahmen des zu untersuchenden Objektes. Die konventionelle Röntgentechnik projiziert das Volumen eines Körpers auf eine Fläche. Der damit verbundene Detailverlust ist bei einem dreidimensionalen CT-Bild nicht vorhanden. Durch das Erstellen von Schnittbildern aus unterschiedlichen Richtungen ist hier eine nachträgliche Rekonstruktion möglich (Abb. 7).

Auf einem zweidimensionalen Röntgenbild kann als Ursache einer scheinbaren Schwächung der Röntgenstrahlen nicht zwischen einem Material mit tatsächlich höherer Absorption und einer größeren Schichtdicke unterschieden werden. Die CT ermöglicht die Bestimmung des Absorptionsgrades für jedes Volumenelement, ein sogenanntes Voxel entspricht einem dreidimensionalen Pixel.



**Abb. 7:** Schematische Darstellung des Prinzips der CT  
(nach [http://fam.uni-paderborn.de/.../FAM\\_Bone\\_und\\_FEM.html](http://fam.uni-paderborn.de/.../FAM_Bone_und_FEM.html) und  
[www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikr/klinik\\_CT.html](http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikr/klinik_CT.html))

Die bei der CT entstehende höhere Strahlenexposition muss beim Einsatz in der Humanmedizin kritisch bewertet werden (BERRINGTON DE GONZALEZ et al. 2009). Im Anbetracht der Bedeutung der diagnostischen Aussagekraft gibt es jedoch in vielen Indikationsgebieten zum CT keine Alternative (RESKE und SEIWERTS 2009). In der Veterinärmedizin erfolgen die Untersuchungen der Patienten in den meisten Fällen unter Allgemeinanästhesie. Diese Verhältnisse ermöglichen es den betreuenden Personen, sich während der CT der Strahlenexposition zu entziehen.

In der bildgebenden Diagnostik von Lungenerkrankungen ist das Röntgen des Thorax gekennzeichnet durch eine häufig nicht ausreichende Sensitivität und Spezifität (RESKE und SEIWERTS 2009). Die Computertomographie hingegen erlaubt eine präzise morphologische Beschreibung sowie die Abgrenzung verschiedener Ätiologien (LU et al. 2010, KALENDER 2005, ROUBY et al. 2003). Durch Quantifizierung und Qualifizierung der pulmonalen Belüftungsstörungen ist die Unterscheidung zum Beispiel zwischen einem Lungenödem und Atelektasen möglich (ROUBY et al. 2003).

## 2.6.2 Quantitative CT-Analyse

Quantitative Analysen von CT-Bildern der Lunge stützen sich auf die Grundlagen der Densitometrie. Nach diesen besteht (nach einigen mathematischen Vereinfachungen) ein linearer Zusammenhang zwischen dem Absorptionskoeffizienten der Röntgenstrahlung und der physikalischen Dichte des Untersuchungsobjektes (ROUBY et al. 2003, GATTIONI et al.



2001). Der für einen Voxel des durchstrahlten Gewebes detektierte Abschwächungskoeffizient ( $\mu_{\text{Voxel}}$ ) wird nach Normalisierung durch den Abschwächungskoeffizienten von Wasser ( $\mu_{\text{Wasser}}$ ) und unter Einbringen des Faktors 1000 definiert (RESKE und SEIWERTS 2009), (Formel 1). Diese sogenannte CT-Zahl wird in Hounsfield Units (HU) angegeben (Tabelle 5, Seite 25).

$$\text{CT – Zahl} = \frac{\mu_{\text{Voxel}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} * 1000$$

**Formel 1:** Definition CT-Zahl in Hounsfield Units (HU)

Entsprechend der Absorptionskoeffizienten ergeben sich für die unterschiedlichen Gewebe des lebenden Organismus charakteristische CT – Zahlen (Tab. 5). Beim Durchdringen von Knochen wird im Vergleich zu Wasser ein höherer Anteil der Röntgenstrahlung absorbiert. Je nach Dichte der Knochenstruktur liegt die CT – Zahl in einem Bereich von 500 bis 1500 HU. Die Lunge ist gekennzeichnet durch das Vorliegen zweier verschiedener Schwächungskoeffizienten. Luft absorbiert nahezu keine Röntgenstrahlung. Nach der Formel 1 ergibt sich demnach eine CT – Zahl von -1000 HU. Die Dichte des Lungenparenchyms wird in der Regel der Dichte von Wasser (Dichte =  $1,0 \text{ g/cm}^3$ ) gleichgesetzt. Andere Autoren definieren diese Dichte auf einen Wert von  $1,065 \text{ g/cm}^3$  (COXSON et al. 1995). Somit ergibt sich eine CT-Zahl von 0 bis 100 HU. Durch Summierung der Daten der einzelnen Voxel können Parameter über das zu untersuchende Gesamtorgan evaluiert werden.

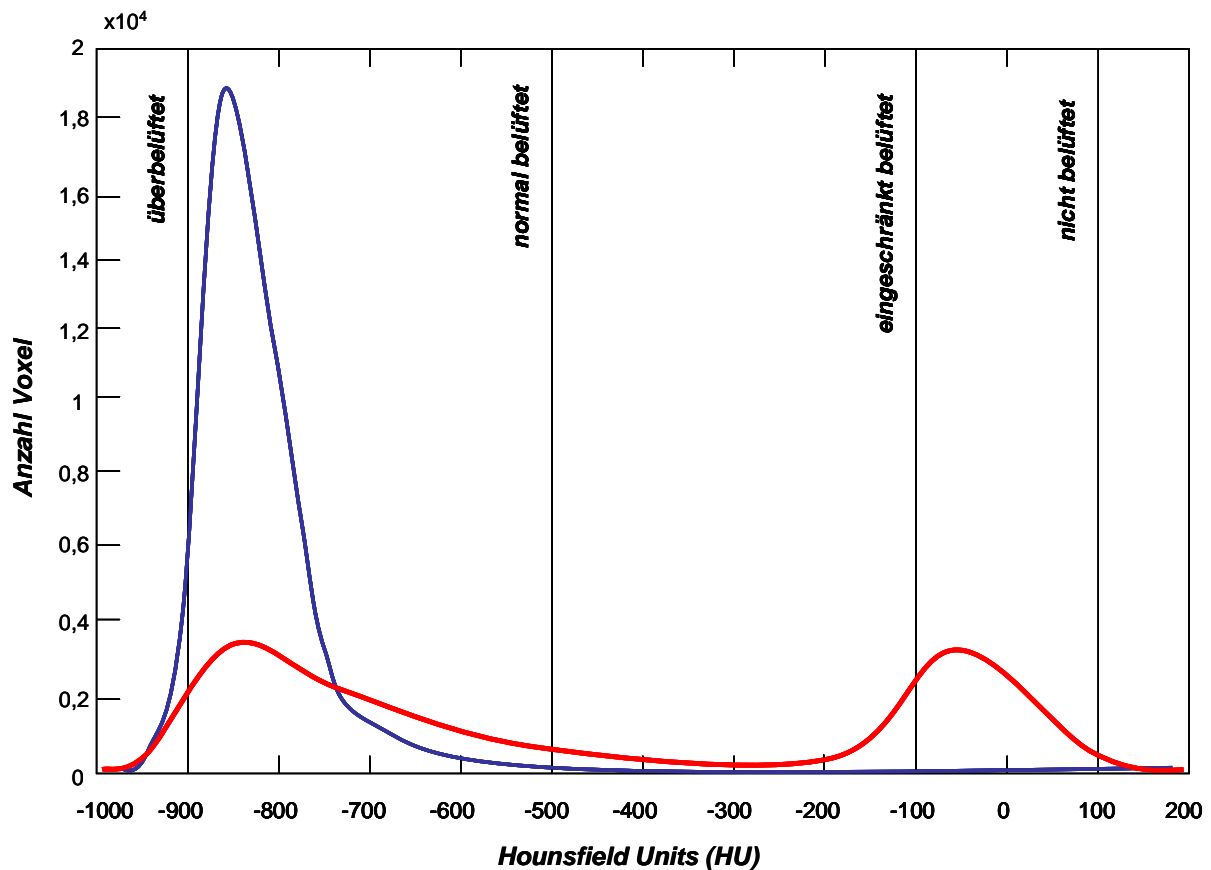
Gewebe	CT – Zahl in HU
Luft / Gas	- 1000
Fett	ca. -100
Wasser	0
Knochen	500 – 1500
Lunge	0 - 100

**Tab. 5:** CT-Zahl verschiedener Stoffe und Gewebe

Um eine quantitative CT-Analyse (qCT) durchführen zu können, müssen die einzelnen Bilder einer Untersuchung segmentiert werden. Unter einer Segmentierung versteht man die Definition der Bildfläche, die dem Lungengewebe zugeordnet wird. Zu beachten ist die Abgrenzung der umliegenden Gewebe wie die Thoraxwand, Mediastinum und Zwerchfell. Um pathologische Befunde aufgrund veränderter HU nicht zu übersehen, ist häufig eine manuelle Segmentierung bzw. eine manuelle Korrektur automatischer Verfahren nötig. Die dabei möglicherweise auftretenden Abweichungen zwischen verschiedenen Untersuchern, die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und ein hoher Zeitbedarf müssen dabei kritisch bewertet werden.

Die segmentierten DICOM-Daten können durch entsprechende Programme ausgewertet werden. Anhand der berechneten Parameter sind Rückschlüsse auf die Ätiologien verschiedener Lungenerkrankungen möglich. Die Festlegung der HU - Bereiche für die unterschiedlichen Belüftungsparameter ( $< -900$  = *überbelüftet*;  $-900$  bis  $-500$  = *normal belüftet*;  $-500$  bis  $-100$  = *eingeschränkt belüftet*;  $-100$  bis  $100$  = *nicht belüftet*) sind von mehreren Autoren standardisiert worden (CAIRONI et al. 2008, PATRONITI et al. 2004, ROUBY et al. 2003, MALBUISSON et al. 2001, GATTIONI et al. 2001). Die Übereinstimmung (Abweichungen  $< 2\%$ ) der mittels qCT und konventioneller Gewichtsbestimmung bestimmten Masse wurde in mehreren Studien dokumentiert (BORGES et al. 2006, MULL 1984).

Anhand der Verteilung der Kompartimente in verschieden belüftete Areale können bereits Hinweise auf mögliche Erkrankungen gewonnen werden (Abb. 8).



**Abb. 8:** Darstellung der unterschiedlichen Belüftungsbereiche einer gesunden Lunge (blaue Linie) und einer Lunge geschädigt durch ein Acute Respiratory Distress Syndrome (rote Linie) (nach RESKE und SEIWERTS, 2009)

Anhand der durch den Absorptionskoeffizienten abgeleiteten Dichte und des bekannten Volumens (Summe der Voxel) der durchstrahlten Lunge kann nun die Masse sowohl des gesamten Organs als auch der einzelnen Belüftungskompartimente berechnet werden. Ein Beispiel für die praktische Relevanz des Verfahrens ist die Unterscheidung zwischen einem Lungenödem und Atelektasen. Eine Befundung im Zuge einer qualitativen CT-Untersuchung ist generell abhängig von der Erfahrung und Professionalität des durchführenden (Tier-) Arztes. Beide oben genannten pulmonalen Erkrankungen sind visuell gekennzeichnet durch einen höheren Anteil an Lungengewebe mit einer erhöhten Absorption an Röntgenstrahlung (Abb. 9).



**Abb. 9:** Verdichtungen der Lunge eines Menschen mit einem Acute Respiratory Distress Syndrome. In einem Röntgenbild wäre der rechtsventrale Pneumothorax in Folge des Summationseffektes nicht erkennbar. (aus RESKE und SEIWERTS, 2009)

Eine objektive Diagnosefindung ist lediglich mit Hilfe der qCT-Analyse möglich. Ein Lungenödem zeichnet sich durch eine Erhöhung des Gesamtlungengewichtes bei gleichbleibenden Volumen aus. Atelektasen hingegen führen durch den Kollaps normalerweise belüfteten Gewebes zu einer Abnahme des Gesamtvolumens bei gleichbleibendem totalem Lungengewicht. Die Autoren QUINTEL et al. (2004) haben in ihrer Studie in Folge eines Ölsäure-induzierten Lungenödems beim Schwein eine Zunahme des totalen Lungengewichtes von  $454,7 \pm 79.9$  g auf  $588.2 \pm 119.6$  g detektiert. Diese Werte entsprechen einer Zunahme von ca. 30% des Ausgangslungengewichtes.

### **3 Tiere, Material und Methoden**

#### **3.1 Tiere**

Bei den Versuchstieren handelt es sich um 16 weibliche Schafe der Rasse Merinoland. Zu Versuchsbeginn sind die Tiere in einem Alter von 5-18 Monaten. Die Schafe wurden gezüchtet von der Agrargenossenschaft „Wethautal“ e.G., Dorfstraße 10, 06618 Scheiplitz. Das Versuchsvorhaben ist von der Tierschutzbehörde der Landesdirektion Leipzig nach gültigen Gesetzesgrundlagen genehmigt worden (Aktenzeichen TVV 17/08).

Die Versuchstiere wurden in den Stallgebäuden der Chirurgischen Tierklinik untergebracht und im Rahmen des Klinikalltages durch das Pflegepersonal der Tierklinik versorgt. Die Einstellung erfolgte 3 Wochen vor dem Beginn der Versuche.

Vor jeder Narkose wurde das einzelne Tier klinisch untersucht und sein Gesundheitsstatus mittels Blutbild und Blutchemie überprüft. Ebenso erfolgten Routinebehandlungen (z.B. Impfungen, Klauenpflege) über den gesamten Zeitraum der Versuche. Besonderer Wert wurde dabei auf regelmäßige, parasitologische Kotuntersuchungen gelegt. Dank der konsequenten Entwurmung der Tiere und einer guten Stallhygiene gab es über die gesamte Versuchsdauer keinen Hinweis auf einen Befall mit Lungenwürmern (*Dictyocaulus filaria*).

Grundsätzlich wurden alle Schafe über den kompletten Zeitraum der Versuche auf ihre allgemeine, gesundheitliche Verfassung überwacht (klinische Untersuchung, Dokumentation der Vitalparameter Herzfrequenz, Atemfrequenz und -typ, innere Körpertemperatur) und bei Bedarf entsprechend behandelt.

#### **3.2 Sachmaterial**

Die Durchführung der Computertomographien (CT) mit dem Computertomograph Brilliance 6 MX8000 6 Zeilen (Philips GmbH, Hamburg, Deutschland) erfolgte jeweils durch den gleichen erfahrenen Untersucher (Dr. Ingmar Kiefer, Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig).

Die totalintravenöse Narkoseführung wurde durch die Infusionspumpe Perfusor fm (B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aufrechterhalten. Für die permanente Überwachung der Herzkreislaufparameter wurde der Monitor AS/3 (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) genutzt. Während der CT-Untersuchungen erfolgte mit dem Gerät Servo 300 (MAQUET Critical Care, Solna, Schweden) die Beatmung der Schafe mit 100%igem Sauerstoff.

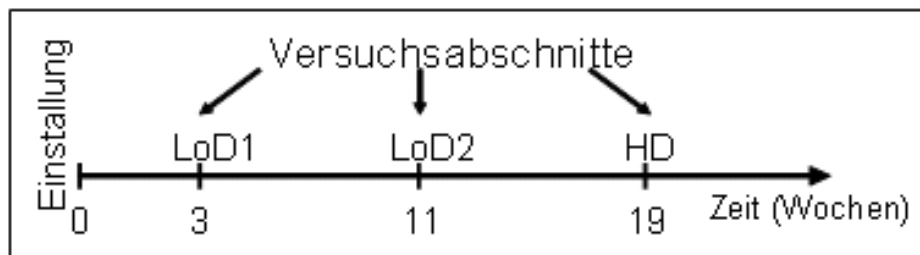
Während des Transportes der narkotisierten Schafe zum CT wurde das transportable Beatmungsgerät Oxylog 2000 (Dräger, Lübeck, Deutschland) eingesetzt.

Die arteriellen Blutgasproben wurden mit dem Gerät ABL550 (Radiometer GmbH, Willich, Deutschland) analysiert.

### 3.3 Versuchsablauf

#### 3.3.1 Durchführung der Versuche

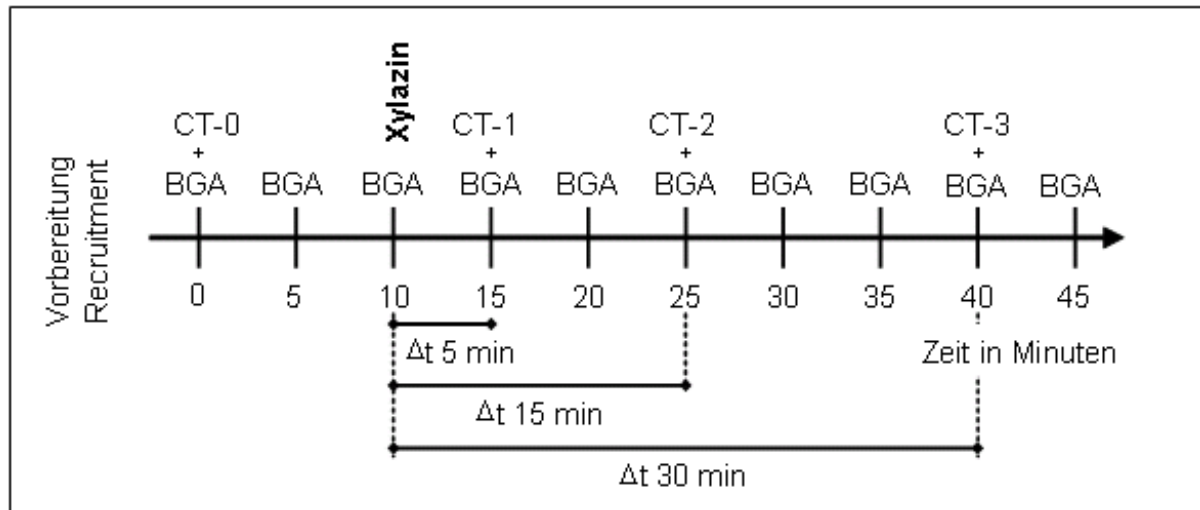
Jedes Tier durchlief drei vom Versuchsablauf her identische Versuchsabschnitte im Abstand von jeweils mindestens 8 Wochen. Bei den ersten beiden Versuchsabschnitten wurde jeweils eine niedrige Dosis („low dose=LoD“) Xylazin intravenös (i.v.) verabreicht. Im dritten Versuchsabschnitt erfolgte die Injektion einer hohen Dosis („high dose=HD“) Xylazin i.v. (Abb. 10).



**Abb. 10:** Darstellung Arbeitsprogramm  
 LoD – Xylazin-Applikation in niedriger Dosierung („low dose“)  
 HD – Xylazin-Applikation in hoher Dosierung („high dose“)

Der für jeden der Versuchsabschnitte identische, zeitliche Ablauf ist aus Abbildung 11 ersichtlich. Nach Lagerung der Schafe in Rückenlage auf dem CT-Tisch wurden diese an Beatmungs-, Infusions- und Monitoring-Geräte angeschlossen. Nach Abschluss des Rekrutierungsmanövers zur Reduktion lagerungsbedingter Atelektasen (siehe Punkt 3.3.3) vergingen 15 Minuten der Äquilibration. Mit dem Beginn des Versuches erfolgte alle 5 Minuten eine arterielle Blutgasuntersuchung. In den ersten beiden Versuchsabschnitten wurde Xylazin in einer niedrigen Dosis von 0,15 mg/kg („low dose“ = LoD) i.v. verabreicht. Im dritten Durchgang lag die Xylazindosis bei 0,3 mg/kg („high dose“ = HD) i.v.. In allen drei Versuchsdurchgängen wurde das Xylazinpräparat über einen Zeitraum von 30 Sekunden injiziert. Die CT-Untersuchungen wurden 5 Minuten vor und 5, 15 und 30 Minuten nach Xylazin-Applikation im expiratorischen Atem-Stopp durchgeführt.

Nach Beendigung des Versuches wurden die Schafe bis zum Erreichen einer suffizienten Spontanatmung überwacht und gegebenenfalls assistiert beatmet. Während des gesamten Versuchablaufs wurden Notfallmedikamente und Antidota zur Behandlung von Narkosezwischenfällen vorgehalten.



**Abb. 11:** Skizze des Versuchsprotokolls, welches für jeden Versuchsabschnitt identisch ist.  
CT – Computertomographie, BGA – arterielle Blutgasanalyse,  $\Delta t$  = Zeitdifferenz

### 3.3.2 Narkosedurchführung und Instrumentierung

Die Versuchsschafe wurden in der Chirurgischen Tierklinik mit 0,25 mg/kg Midazolam (Midazolam, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und 0,6 µg/kg Sufentanil (Sufentanil-Injektionslösung, JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss, Deutschland) intravenös über die Vena cephalica prämediziert. Folgend wurde die Narkose intravenös mit Propofol (Propofol-Lipuro 2%, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zu 2,5-3,3 mg/kg eingeleitet.

In Seitenlage wurde ein Infusionskatheter (Walter, Veterinär-Instrumente e.K., Baruth/Mark, Deutschland) in die Vena jugularis externa der Schafe eingeführt. Über diesen Zugang erfolgte die kontinuierliche, totalintravenöse Allgemeinanästhesie mit 5-10mg/kg/h Propofol. Zur Gewährleistung der permanenten Blutdruckmessung wurde ein arterieller Katheter (Leader-Cath für A.femoralis, VYGON GMBH & CO. KG, Aachen, Deutschland) in die Arteria metatarsalis dorsalis eingeführt. Das Blut von Schafen koaguliert im Vergleich zu anderen Tierarten und dem Menschen sehr schnell und gefährdet damit die Durchgängigkeit kleinumiger Katheter. Deshalb wurden die Versuchstiere mit 5 000 I.E. i.v. heparinisiert

(Heparin-Natrium, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Nach Abschluss des Versuches wurde das injizierte Heparin mit 5 000 I.E. Protamin (Protamin Valeant, Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH, D-65760 Eschborn) i.v. antagonisiert. Eine zusätzliche Blutungsgefahr bestand somit nicht.

Jedem Tier wurde zur Stabilisierung des Kreislaufes 1 Liter Ringer-Lactat nach Hartmann (B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) infundiert. Die Infusion war bei jedem Tier vor dem ersten (Baseline-)CT abgeschlossen.

Um eine maschinelle Beatmung zu ermöglichen, wurden die Tiere direkt nach der Narkoseeinleitung mit Hilfe eines Laryngoskopes orotracheal intubiert (Tuben 8mm, RÜSCH GmbH, Kernen, Deutschland). Das Einführen einer Nasenschlundsonde verhinderte eine Pansentympanie. Aufgrund der invasiven Instrumentierung wurde den Schafen nach Abschluss der einzelnen Versuche 0,5 mg/kg Meloxicam (Metacam 20mg/ml, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, D-55216 Ingelheim/Rhein) intravenös und 4,6 mg/kg Benzylpenicillin-Benzathrin; 7,2 mg/kg Benzylpenicillin-Procaïn und 12 000 I.E./kg Dihydrostreptomycinsulfat (Veracin compositum, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) intramuskulär verabreicht.

### **3.3.3 Beatmung**

Vor Beginn eines Versuches wurde bei jedem Schaf ein Rekrutierungsmanöver angewandt (Abb. 11). Dabei erfolgte über zwei Minuten bei einem Spitzendruck von 60 cm H<sub>2</sub>O und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 40 cmH<sub>2</sub>O die druckkontrollierte Beatmung mit einer Frequenz von 10 Atemzügen pro Minute. Durch diese temporäre Drucksteigerung wurden lagerungsbedingte Atelektasen wiederbelüftet (SUAREZ-SIPMAN et al. 2007, WETTSTEIN et al. 2006, PELOSI et al. 2001, TUSMAN et al. 2004, TUSMAN et al. 1999).

Der nach Abschluss der Rekrutierung eingesetzte positive endexpiratorische Druck (PEEP) von 10 cmH<sub>2</sub>O beugte der erneuten Entstehung von Atelektasen vor. Der Einsatz eines PEEP erhöht die funktionelle Residualkapazität der Lunge und daraus resultierend deren Fläche für den Gasaustausch. Günstige Auswirkungen hieraus sind ein verbessertes Ventilation-Perfusionsverhältnis und die Reduktion intrapulmonaler Shunts (SUAREZ-SIPMANN et al. 2007, LUECKE et al. 2004).

Die Durchführung des Rekrutierungsmanövers und die Applikation eines PEEP gewährleistete eine weitestgehend standardisierte Ausgangssituation der Lungenvolumina zu Versuchsbeginn.



Bis zum Ende des Versuches erfolgte dann die volumenkontrollierte Beatmung mit 8ml pro kg Körpergewicht realisiert. Die Atemfrequenz ist variabel so gewählt worden, dass die expiratorische Kohlendioxidkonzentration von etwa 4,5% erreicht wurde.

### 3.4 Datenaufbereitung

#### 3.4.1 Herzkreislaufparameter

Der Monitor AS/3 (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) diente der kontinuierlichen Überwachung der kardiovaskulären Funktionen. Die Parameter *mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)* und *Herzfrequenz (HF)* wurden zu den beschriebenen Messzeitpunkten (siehe Punkt 3.3.1) mit der Software *Excel* (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) dokumentiert und gespeichert.

#### 3.4.2 Arterielle Blutgasanalyse

Die arteriellen Blutgasproben wurden aus dem Katheter der Arteria metatarsalis dorsalis entnommen. Dabei wurden die *PICO 50* – Spritzen der Firma Radiometer GmbH (Willich, Deutschland) angewandt. Sie enthalten 80l.E. Elektrolyt-kompensiertes Heparin und dienen der Entnahme von bis zu 2ml Blut. Die Proben wurden während des Versuches auf einem Eis/Wassergemisch gelagert und direkt nach Versuchsende mit dem Gerät ABL550 (Radiometer GmbH, Willich, Deutschland) analysiert. Zur Beurteilung des Gasaustausches wurden der Verlauf des *arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $\text{PaO}_2$ )* sowie des *arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ( $\text{PaCO}_2$ )* herangezogen. Die Dokumentation und Speicherung der gewonnenen Daten erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Programms *Excel* (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland).

#### 3.4.3 Quantitative CT-Analysen

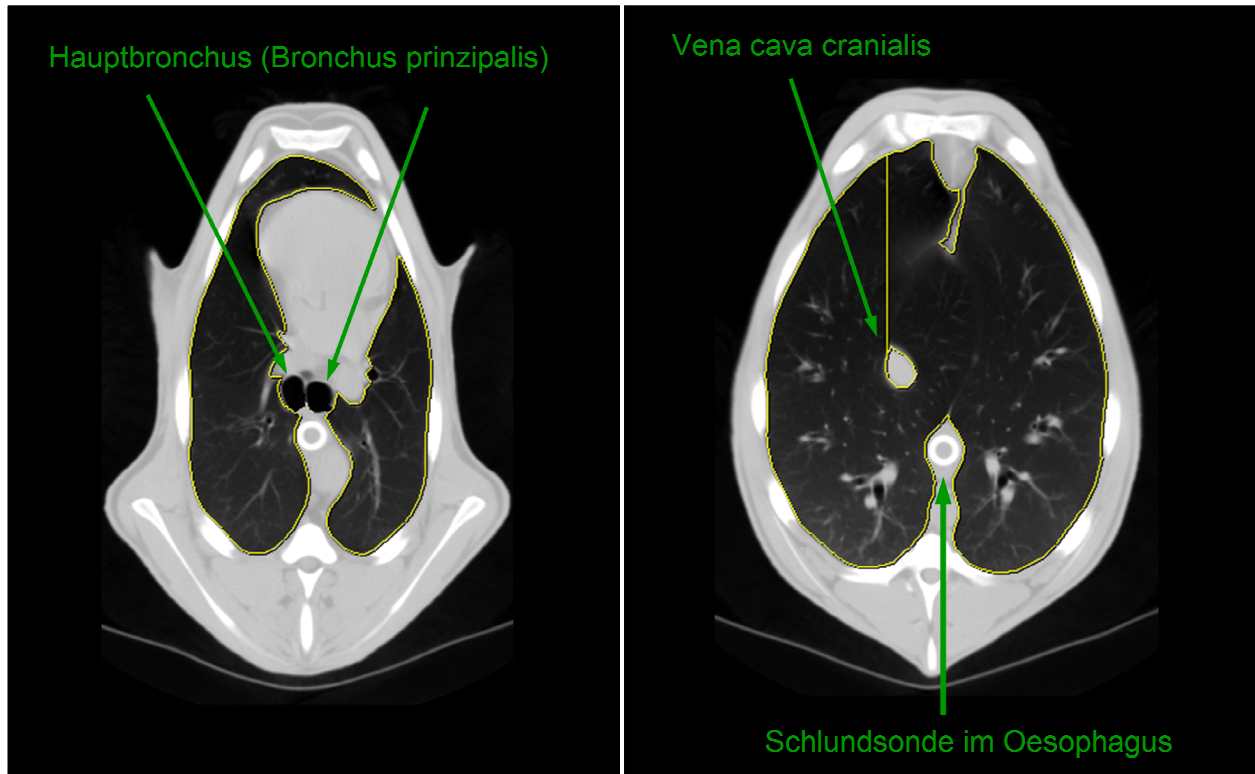
Die technischen Daten zu den CT-Aufnahmen sind in Tabelle 6 ersichtlich. Vor den CT-Untersuchungen des Lungenparenchyms wurden jeweils Planungs-CT's in zwei Ebenen unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt: Spannung: 90 kV, Stromstärke 30 mA, field of view: 500 mm.

Parameter	CT der Lunge
Spannung (kV)	120
Stromstärke pro Sekunde und Schicht (mAs)	170
Schichtdicke (mm)	5
Rotationszeit (s)	0,75
Kollimation (mm)	6*1,5
Pitch	0,9
Inkrement (mm)	5

**Tab. 6:** Technische Voraussetzungen der CT-Aufnahmen; kV=Kilovolt; mA=Milliampere; mm=Millimeter, s=Sekunden

Die Computertomographie als bildgebende Diagnostik ist gekennzeichnet durch eine ortsabhängige Abschwächung der Röntgenstrahlen (siehe Punkt 2.6.1). Bedingt durch deren unterschiedliche Absorption im Gewebe erscheinen die Bilder in Graustufen. Der davon abgeleitete Schwächungskoeffizient ist die Grundlage der Hounsfield-Skala. Anhand dieser Skala kann die Dichte jeder Volumeneinheit eines zu untersuchenden Objektes berechnet werden (siehe unten).

Die CT-Bilder wurden mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware *Lungwizard* (programmiert von Silvia Born, Innovationszentrum für Computergestützte Chirurgie (ICCAS), Medizinische Fakultät der Universität Leipzig) bearbeitet. Durch die automatische Segmentierung, d.h. Abgrenzung des Lungenparenchyms, wurde Gewebe als Lungenparenchym deklariert, welches sich durch Hounsfield-Units (HU) von -1000 bis 100 darstellte (CAIRONI et al. 2008; GATTINONI et al. 2001). Nicht mit in die Segmentierung eingeschlossen wurden die oberen Atemwege von rostral bis einschließlich der ersten sichtbaren Aufzweigung einer der beiden Hauptbronchien. Ebenfalls nicht einbezogen in die „Region of interest“ (ROI) wurden die großen Lungengefäße sowie die Vena cava cranialis (Abb. 12).



**Abb. 12:** Beispielhafte Darstellung von „Regions of interest“ (gekennzeichnet durch gelbe Linie) unter Ausschluss der oberen Atemwege und der Vena cava cranialis; Zeitpunkt der Aufnahmen vor Xylazininjektion

Pathologisch verändertes, schlecht oder nicht belüftetes, Lungengewebe ist gekennzeichnet durch CT-Zahlen von -500 bis 100 HU (CAIRONI et al. 2008, MALBOUISSON et al. 2001, GATTINONI et al. 2001). Das die Lunge umgebende Weichteilgewebe (Muskulatur/Fett) zeichnet sich ebenfalls durch Gewebedichten in diesem HU-Bereich aus. Schlecht belüftetes Lungenparenchym, welches dem umliegenden extrapulmonalen Gewebe direkt anliegt, kann durch eine anatomische Bildanalyse-Software nicht sicher als solches erkannt werden. Jedes zuvor automatisch segmentierte CT-Bild wurde daher manuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Genutzt wurden zum Zwecke der Segmentierung die Software *Osiris* ([http://www.dim.hcuge.ch/osiris/01\\_Osiris\\_Presentation\\_EN.htm](http://www.dim.hcuge.ch/osiris/01_Osiris_Presentation_EN.htm)) sowie der *Lungwizard* (Silvia Born, Innovationszentrum für Computergestützte Chirurgie (ICCAS), Medizinische Fakultät der Universität Leipzig).

Zur weiteren Verarbeitung wurden die Bilder in das Programm *LUVA* (programmiert von N. Heller, Institut für Informatik, Universität Leipzig) geladen. Dieses errechnet aus dem gegebenen Volumen eines Volumenbausteines des CT-Bildes (Voxel) und dessen physikalischer Dichte, basierend aus der CT-Zahl, die Masse dieses Voxels. Durch Summierung der Massen aller Voxel der Lunge kann das Lungengewicht berechnet werden

(RESKE und SEIWERTS 2009). Weiterhin erfolgte unter Benutzung etablierter Methoden die Analyse der Lungenbelüftung durch Beurteilung der Veränderungen von Volumen und Masse unterschiedlich belüfteter Lungenkompartimente. Diese Kompartimente werden als nichtbelüftet, schlecht belüftet, normal belüftet und überbelüftet bezeichnet (siehe Punkt 2.6.2). Die Verteilung dieser Lungenkompartimente konnte bereits während der Bearbeitung anhand von Histogrammen der HU-Werte beobachtet werden.

Zur Beantwortung der hier bearbeiteten Fragestellung wurden die Primärparameter *totales Lungengewicht* ( $M_{\text{total}}$ ), *Prozentanteil an nicht belüfteten Lungengewebe* ( $\%M_{\text{non}}$ ) und das *totale Lungenvolumen* ( $V_{\text{total}}$ ) herangezogen.

Die Validierung der benutzten Software (*Lungwizard* und *LUVA*) für die Bestimmung von Volumina und Massen aus CT-Bildern erfolgte durch die Arbeitsgruppe von Dr. med. A. Reske (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig). Dieser beaufsichtigte auch die manuelle Korrektur der CT-Bilder und kontrollierte die Segmentierung (RESKE und SEIWERTS 2009).

### 3.4.4 Datenbearbeitung und Hypothesen

Die gewonnenen Daten wurden in einer zeitlichen Beziehung zur Xylazin-Applikation ausgewertet (Abb. 11; Tab. 7).

Methode	Parameter
Quantitative CT-Analyse	Lungengewicht total ( $M_{\text{total}}$ )
	Relatives nichtbelüftetes Lungengewicht ( $\%M_{\text{non}}$ )
	Lungenvolumen total ( $V_{\text{total}}$ )
Arterielle Blutgasanalyse	Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ )
	Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ )
Monitor AS/3	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)
	Herzfrequenz (HF)

**Tab. 7:** Beziehung Parameter zu Messmethode; AS/3 = Monitor zur Narkoseüberwachung (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland)

Als Ausgangswert wurde der jeweilige Baseline-Parameter 10 Minuten vor Injektion von Xylazin gewertet. Um zu analysieren, ob und wie sich die pulmonalen Veränderungen über den Zeitverlauf entwickeln, sind die CT's in einem Abstand von 5, 15 und 30 Minuten nach Xylazin-Applikation durchgeführt worden. Ein gegebenenfalls progredienter Verlauf der Reaktionen auf Xylazin über die Versuchsdauer konnte so überprüft werden.

Die zu untersuchende Fragestellung beinhaltet die Analyse und statistische Prüfung von Veränderungen der Primärparameter sowie der Blutgase zwischen den Messzeitpunkten vor und nach Applikation von Xylazin. Im Falle eines in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Lungenödems sollte das totale Lungengewicht bei gleichbleibenden Lungenvolumen ansteigen. Außerdem sollte überprüft werden, ob die wiederholte Exposition gegenüber Xylazin oder eine Dosisänderung von Xylazin einen Einfluss auf die jeweiligen Veränderungen der Parameter hat. Aus diesen Fragestellungen sind folgende Hypothesen erarbeitet worden:

- *Hypothese 1:* Xylazin führt bei gleichbleibenden Lungenvolumen zu einer signifikanten Erhöhung des totalen Lungengewichtes infolge der Entstehung eines Lungenödems.
  
- *Hypothese 2:* Die pulmonalen Veränderungen nach Xylazin sind reproduzierbar.
  
- *Hypothese 3:* Eine Dosiserhöhung von Xylazin resultiert in pulmonalen Veränderungen höheren Ausmaßes im Vergleich zur Anwendung einer niedrigen Dosis.

Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit ist die Analyse und Quantifizierung eines Lungenödems nach Applikation von Xylazin beim Schaf. Die qCT-Analyse ist für diese Fragestellung ein validiertes Verfahren, welches vor allem in der Humanmedizin zur Evaluierung von Belüftungsstörungen der Lunge zum Einsatz kommt (GATTINONI et al. 2001). Die Beurteilung von Parametern der Atemmechanik ist zur Beantwortung der hier aufgestellten Hypothesen nicht zwingend notwendig. Deshalb ist die Auswertung der atemmechanischen Daten (Monitor AS/3; Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) Gegenstand einer anderen wissenschaftlichen Arbeit.

### 3.5 Statistische Datenanalyse

Die Analyse der zu den verschiedenen Versuchsabschnitten registrierten Veränderungen der Studienendpunkte (Primärparameter und Gasaustausch) erfolgte als Messwiederholungs-Versuchsaufbau. Die Nullhypothese war die Annahme, dass nach Xylazin-Applikation keine Änderung des untersuchten Parameters eintritt, bzw. dass nach der höheren Dosis die gleiche Änderung eintritt wie nach der niedrigen Dosierung. Als Alternativhypothese galt eine statistisch signifikante Änderung nach Xylazin-Applikation bzw. eine größere Massendifferenz nach höherer Xylazindosierung im Vergleich zur niedrigeren Dosis. Die Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov Test (inklusive Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) und dem Shapiro-Wilk Test. Unterstützend zur Entscheidung auf Normalverteilung wurden graphische Darstellungen (Histogramme) herangezogen. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $P < 0,05$  angenommen. Die statistische Analyse und grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mit dem Software-Paket *PASW Statistics 18* (SPSS GmbH, München, Deutschland).

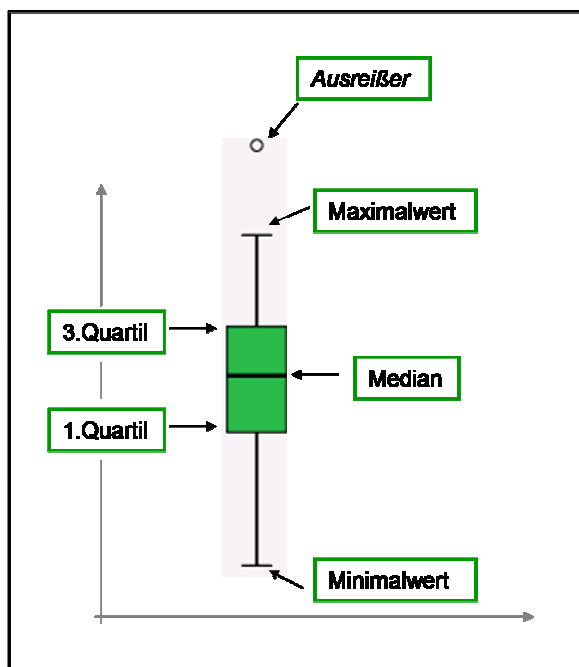
Bei Vorliegen normal verteilter Daten wurden die Absolutwerte aller Messzeitpunkte jedes Versuchsabschnittes mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholung (als Allgemeines Lineares Modell) miteinander verglichen. Mit Hilfe dieses statistischen Verfahrens sollte in dem hier vorliegenden Fall der Einfluss der Faktoren Zeit und Gruppe sowie der Interaktion Zeit\*Gruppe geprüft werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für den Faktor Zeit innerhalb eines Versuchsabschnittes wäre kennzeichnend für die ausbleibende statistisch signifikante Reaktion auf die Xylazinapplikation innerhalb eines Versuchsabschnittes. Die Existenz eines Faktors Gruppe hätte auf eine Dosisabhängigkeit hingewiesen (zum Beispiel stärkere Reaktion nach Dosiserhöhung).

Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Unterschiede in den Baseline-Messwerten verschiedener Parameter zu reduzieren, wurden in Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells die Baseline-Werte auf signifikante Unterschiede getestet. Wurde ein solcher Unterschied nachgewiesen, erfolgte der Vergleich der Versuchsabschnitte anhand der Differenzwerte des jeweiligen Parameters zum Zeitpunkt der maximalen Änderung der Parameter.

War auch durch Transformierung (Logarithmierung; Bildung eines Reziproks) eine Überführung der Parameter in eine Normalverteilung nicht möglich, wurde für die weitere statistische Auswertung nichtparametrische Tests (Friedman-Test, Wilcoxon-Test) genutzt. Eine signifikante Reaktion auf Xylazin wurde anhand der absoluten Baseline-Daten im

Vergleich zum Messzeitpunkt der maximalen Änderung getestet. Die Differenzwerte aus den genannten Messzeitpunkten wurden auch zur Prüfung einer Dosisabhängigkeit herangezogen. Im Falle einer nachgewiesenen statistischen Signifikanz durch den Friedman-Test innerhalb der drei Versuchsabschnitte schlossen sich paarweise Vergleiche mittels des Wilcoxon-Tests an.

Die graphische Darstellung des Verlaufes der Primärparameter sowie der Blutgase wurde durch Boxplots (Software *PASW Statistics 18*, SPSS GmbH, München, Deutschland) umgesetzt. Ein Boxplot besteht aus einer Box, welche dem Bereich zwischen dem ersten und dritten Quartil entspricht (Abb. 13). Dieser auch Interquartilbereich genannte Bereich repräsentiert die mittleren 50% der Fälle der Verteilung. In der Mitte der Box zeigt ein Strich die Lage des Medianwertes an. Querstriche an den Enden der Längsachsen stehen für die niedrigsten bzw. höchsten Werte der beobachteten Datenmenge, die nicht als Ausreißer oder Extremwerte definiert sind. In den Grafiken dieser Arbeit sind Ausreißer durch kleine Kreise ( $=^{\circ}$ ) gekennzeichnete Werte, die zwischen 1,5 und 3 Boxenlängen vom jeweiligen Quartilswert abweichen. Werte, die sich durch mehr als 3 Boxenlängen unterscheiden, werden als Extremwerte durch einen Stern ( $=^*$ ) gekennzeichnet (JANSSEN und LAATZ, 2007).



**Abb. 13:** Schematische Erläuterung eines Boxplot; Minimal- bzw. Maximalwert kennzeichnet den größten/kleinsten Wert aus der Datenmenge, der per Definition nicht als Ausreißer oder Extremwert gilt

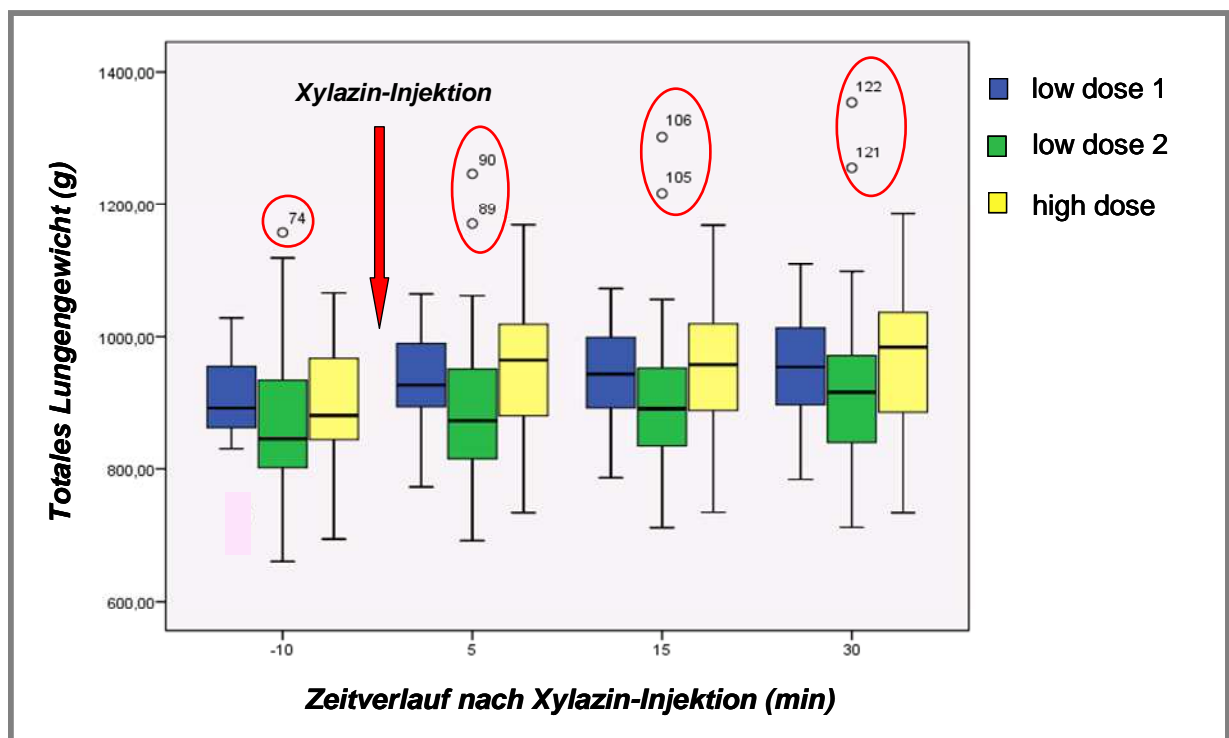
Die Assoziation der Parameter  $\%M_{\text{non}}$  und  $\text{PaO}_2$  sowie ein gegebenenfalls bestehender Zusammenhang zwischen  $\%M_{\text{non}}$  und  $M_{\text{total}}$  bzw.  $V_{\text{total}}$  wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht.

Die statistische Auswertung der Herzkreislaufparameter MAD und HF erfolgte rein deskriptiv anhand von Grafiken und der Angabe der Mediane.



## 4 Ergebnisse

In der hier vorliegenden Arbeit wurden 16 Versuchstiere mit einem Körpergewicht von 46-70kg in jeweils drei Versuchsabschnitten untersucht. Jedes Versuchstier war an jedem einzelnen Versuchstag klinisch gesund. Dennoch waren in den CT-Untersuchungen vor der Injektion von Xylazin bei 2 Tieren je Versuch pathologische Befunde in der Lunge feststellbar. Aufgrund der fraglichen klinischen Relevanz wurden kleinere lokal auftretende Verdichtungen des Lungenparenchyms toleriert. Eine Ausnahme stellten CT-morphologische Veränderungen dar in Verbindung mit Daten, welche in der Statistik als Ausreißer identifiziert wurden. Diese Situation trat bei zwei Tieren im zweiten Versuchsabschnitt (LoD2) auf, welche daraufhin von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Bei den im Folgenden analysierten Daten handelt es sich daher um Stichproben mit einer Größe von n=16 (LoD1, HD) bzw. n=14 (LoD2) Versuchstieren.



**Abb. 14**

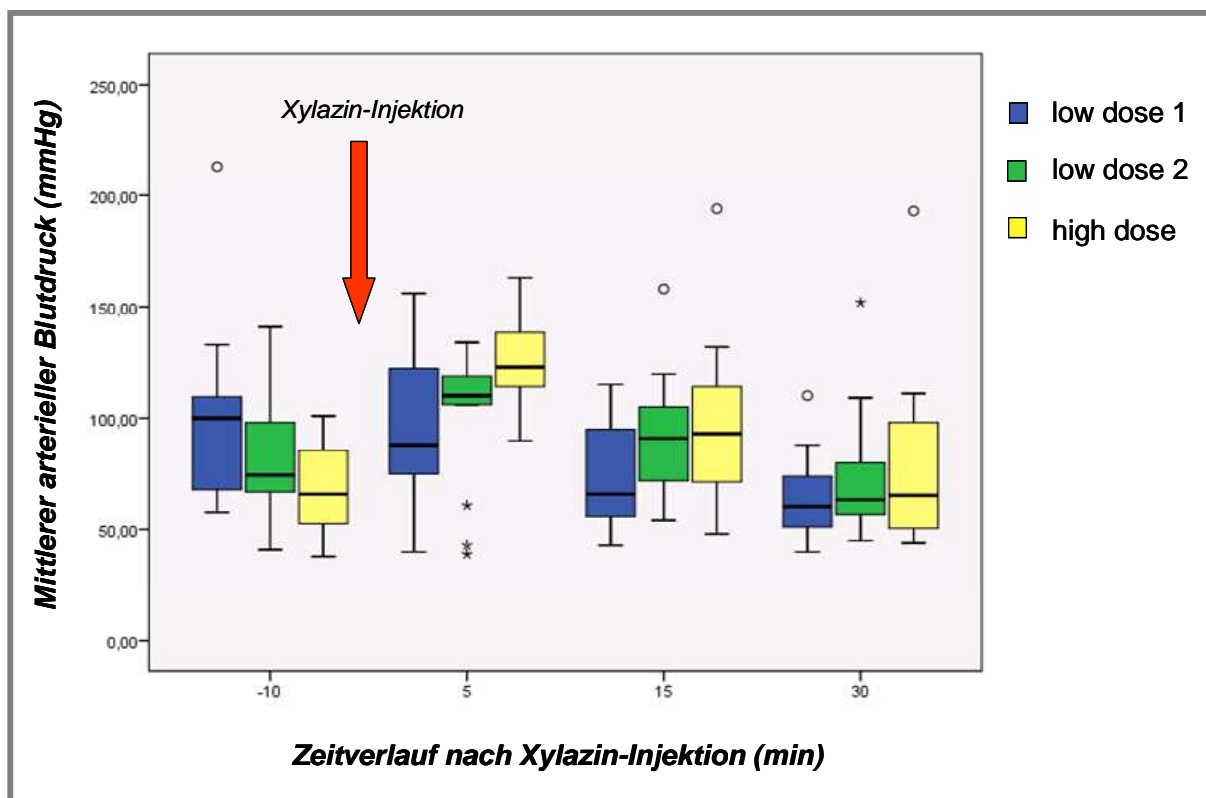
Grafischer Darstellung der Ausreißer in low dose 2. Die in der Grafik erscheinenden Nummerierungen der Ausreißer entsprechen laufenden Beschriftungen der Datentabelle (siehe Anhang Tabelle 17). Zu beachten ist der regelmäßige Abstand von n=16 zwischen den Messzeitpunkten. Im Umkehrschluss handelt es sich zum jeweiligen Zeitpunkt um die gleichen Versuchstiere (Schaf 9 und 10, siehe Anhang Tabelle I ).g=Gramm; min=Minuten

Anhand der graphischen Darstellungen ist ein generelles Muster der Veränderungen erkennbar. Jeder der untersuchten Parameter fiel bzw. stieg bereits innerhalb der ersten fünf Minuten nach Gabe von Xylazin. Bis zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Xylazingabe erreichten die Veränderungen mit Ausnahme von  $M_{\text{total}}$  ihr Maximum, um dann in eine Plateauphase überzugehen. Die maximale Änderung von  $M_{\text{total}}$  wurde zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Xylazingabe detektiert.

Auf der Grundlage dieser Entwicklung wurde der Zeitpunkt 15 Minuten (entsprechend 30 Minuten für  $M_{\text{total}}$ ) nach Applikation von Xylazin mit dem Zeitpunkt Baseline zur Berechnung von Maximalveränderungen verwendet.

#### 4.1 Auswertung Herzkreislaufparameter

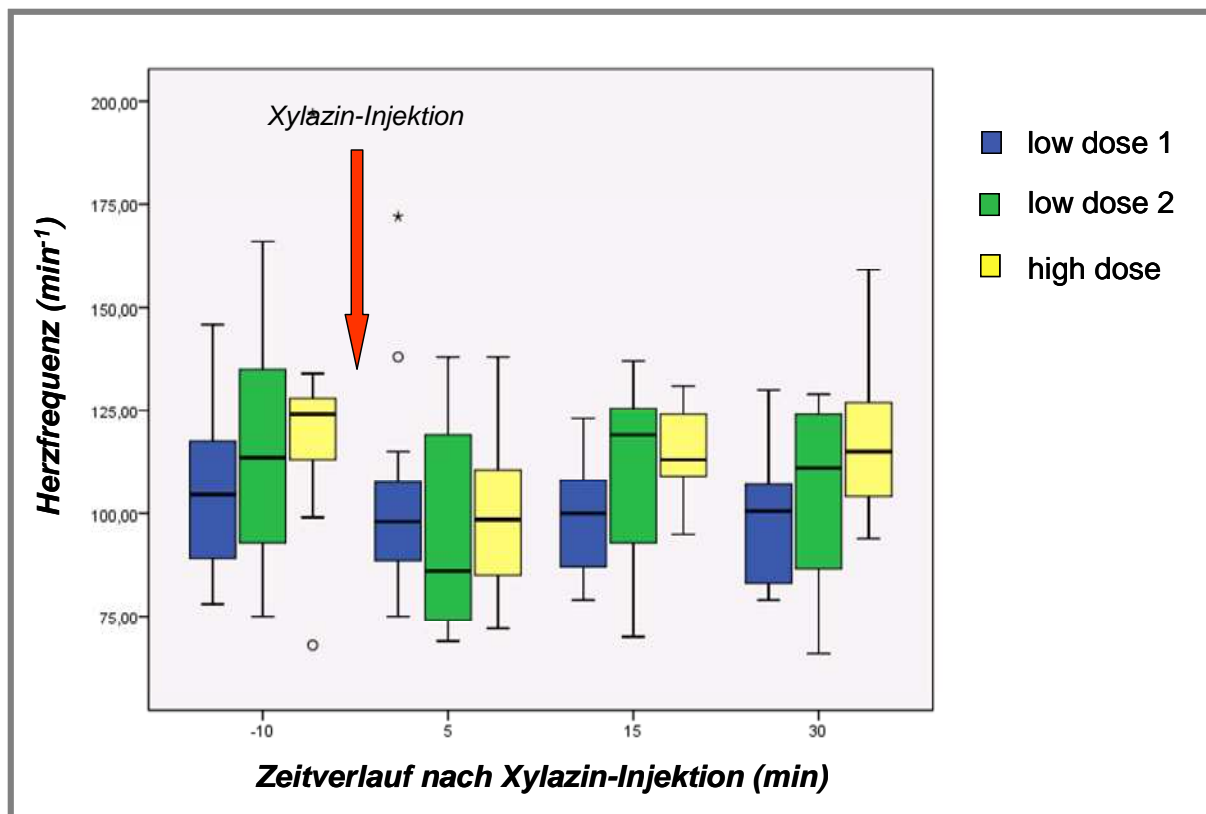
In den Abbildungen 15 und 16 und Tabellen 8 und 9 sind die Ergebnisse der deskriptiven Analysen von MAD und HF dargestellt. Da die Daten nicht in einer Normalverteilung vorliegen, erfolgte die Darstellung anhand von Boxplots in den Abb. und Medianen (Interquartilbereiche) in der Tab.



**Abb. 15:** Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks; Darstellung durch Boxplots; min = Minuten; mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule; ° = Ausreißer; \* = Extremwert

Zeit (min)	<i>Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)</i>		
	low dose 1	low dose 2	high dose
Baseline (-10)	100 (69 - 109)	75 (67 - 97)	66 (53 - 85)
5	88 (75 - 123)	110 (106 - 118)	123 (117 - 138)
15	66 (57 - 91)	91 (72 - 105)	93 (75 - 111)
30	61 (51 - 72)	64 (58 - 78)	66 (51 - 93)

**Tab. 8:** Darstellung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) zu den jeweiligen Messzeitpunkten; Angabe in Medianen (Interquartilbereich); Werte sind auf ganze Zahlen gerundet; min = Minuten



**Abb. 16:** Verlauf der Herzfrequenz; Darstellung durch Boxplots; min = Minuten;  $^{\circ}$  = Ausreißer; \* = Extremwert

Zeit (min)	Herzfrequenz (HF)		
	low dose 1	low dose 2	high dose
Baseline (-10)	105 (89 - 113)	114 (96 - 134)	124 (113 - 128)
5	98 (89 - 108)	86 (74 - 119)	99 (88 - 109)
15	100 (87 - 108)	119 (101 - 123)	113 (109 - 124)
30	101 (83 - 106)	111 (87 - 124)	115 (105 - 124)

**Tab. 9:** Darstellung der Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten; Angabe in Medianen (Interquartilbereich); Werte sind auf ganze Zahlen gerundet; min = Minuten

## 4.2 Arterielle Blutgasanalyse

Die arteriellen Blutgasproben wurden mit Beginn des Versuches alle fünf Minuten entnommen. Somit wurde eine engmaschige Beschreibung des Verlaufes der Atemgase ermöglicht. Zur Korrelation funktioneller und morphologischer Parameter erfolgte die statistische Auswertung der Blutgase zu den Zeitpunkten der durchgeführten CT-Untersuchungen (Baseline und 5, 15, 30 Minuten nach Xylazinapplikation).

### 4.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck: Verlauf und statistische Auswertung

Vor der Injektion von Xylazin lag der Medianwert des  $\text{PaO}_2$  unter maschineller Beatmung mit 100% Sauerstoff in einem Bereich von **458-466 mmHg** (LoD1), **443-465 mmHg** (LoD2) und **457-481 mmHg** (HD), (Tab. 10). Bereits fünf Minuten nach Applikation des  $\alpha_2$ -Agonisten sank der Median auf **277 mmHg** (LoD1); **336 mmHg** (LoD2) bzw. **377 mmHg** (HD). Nach 10 (LoD1+2) bzw. 15 (HD) Minuten stellten Medianwerte von **60 mmHg** (LoD1), **91 mmHg** (LoD2) und **66 mmHg** (HD) die Minimalwerte des  $\text{PaO}_2$  dar. Anschließend stieg der  $\text{PaO}_2$  bis zum Versuchende nur geringgradig an und erreichte nicht das Niveau der Baselinewerte (Abb. 16).

Der im Vergleich zum jeweiligen Medianwert relativ hohe Interquartilbereich der Werte nach Xylazininjektion illustriert die interindividuelle Variabilität des  $\text{PaO}_2$ -Verlaufs (Tab. 10). So konnte unabhängig vom Versuchsabschnitt bei einigen Tieren eine maximale Senkung des Absolutwertes von  $\text{PaO}_2$  auf **30 mmHg** detektiert werden. Andere zeigten eine absolute  $\text{PaO}_2$ -Senkung auf **300** und **400 mmHg**. Bei einem der Versuchstiere konnte keine Senkung des Sauerstoffpartialdruckes beobachtet werden (Schaf 16, siehe Anhang Tabelle I).

In Betrachtung der einzelnen Versuchsabschnitte konnten in der LoD1 bei **10** von **16** Versuchstieren PaO<sub>2</sub>-Werte von **< 80 mmHg** verzeichnet werden. Von den übrigen **6** Schafen zeigten **5** einen Abfall auf bis zu 150–340 mmHg. Die Sauerstoffwerte eines Tieres bewegten sich in allen drei Versuchsabschnitten jeweils über den gesamten Zeitraum in einem Bereich von über 400 mmHg. In der LoD2 und in der HD konnte ein ähnliches Verteilungsmuster beobachtet werden. In der LoD2 fiel bei **7** von **14** Tieren der PaO<sub>2</sub> **< 80 mmHg**, in der HD war dies bei **10** von **16** Schafen der Fall.

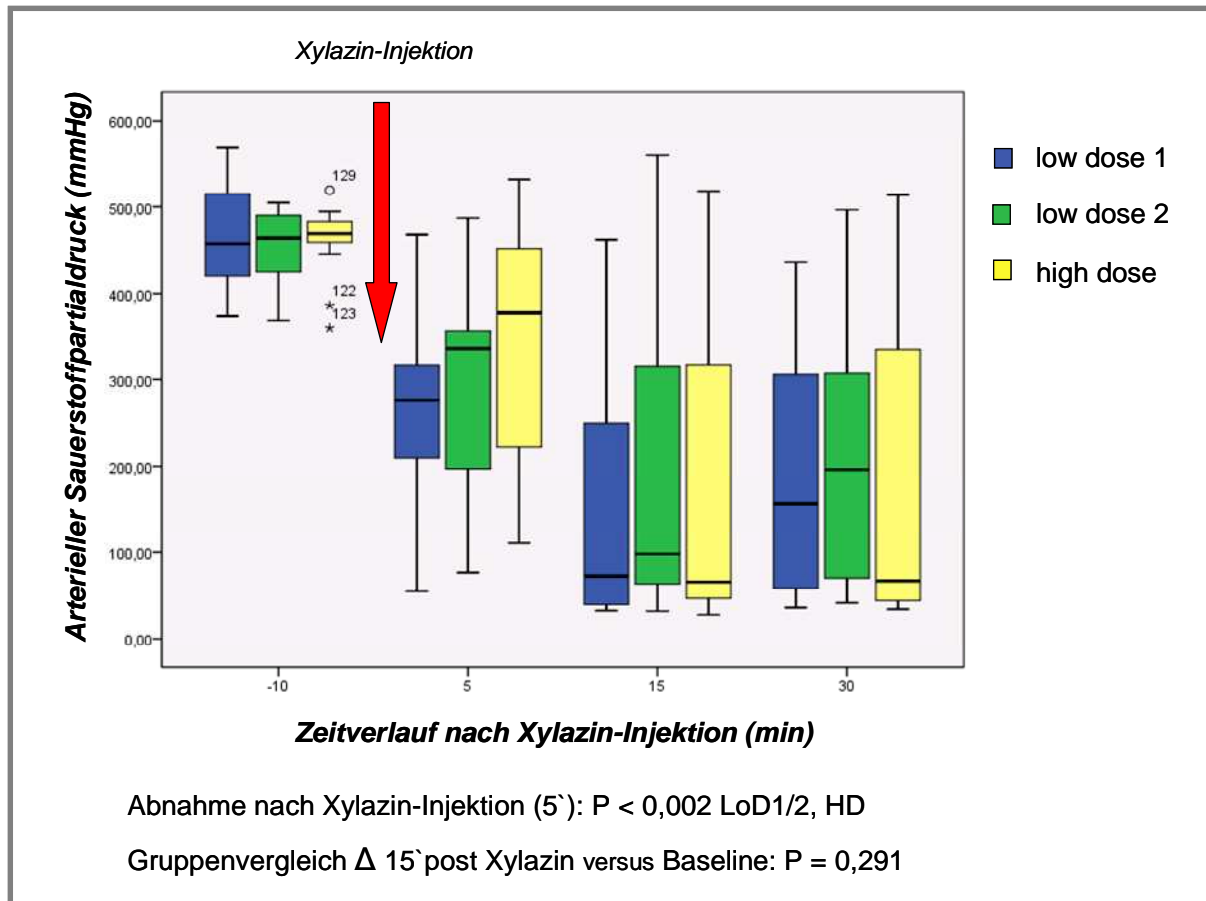
Zeit (min)	Sauerstoffpartialdruck (PaO <sub>2</sub> )		
	<i>low dose 1</i>	<i>low dose 2</i>	<i>high dose</i>
Baseline (-10)	458 (427-511)	465 (430-488)	470 (460-483)
-5	463 (449-488)	464 (425-509)	481 (437-501)
Xylazin (0)	466 (451-496)	443 (430-488)	457 (427-473)
5	277 (213-313)	336 (200-355)	377 (224-447)
10	60 (49-165)	91 (57-256)	97 (64-349)
15	73 (41-230)	98 (64-296)	66 (48-305)
20	103 (56-191)	160 (67-328)	73 (49-316)
25	134 (56-265)	169 (75-315)	64 (47-320)
30	156 (59-296)	196 (72-300)	67 (45-310)
35	152 (64-262)	222 (82-346)	73 (48-313)

**Tab. 10:** Sauerstoffpartialdruck für jeden Zeitpunkt und Versuchsdurchgang. Angegeben sind jeweils die Mediane (Interquartilabstand); Werte sind auf ganze Zahlen gerundet

In Tabelle 10 ist erkennbar, dass in low dose 1 und low dose 2 bis zum Ende des einzelnen Versuchsabschnittes ein deutlicher Anstieg des PaO<sub>2</sub> erfolgte. Nach Applikation der hohen Dosis (high dose) blieb ein Wiederanstieg aus.

Die Werte des PaO<sub>2</sub> waren auch nach Transformierung nicht in eine Normalverteilung überführbar. Zwischen dem PaO<sub>2</sub> zum Zeitpunkt 15 Minuten post Xylazininjektion bestand ein Unterschied mit einem statistischen Signifikanzwert von **P < 0,0001** (LoD1), **P = 0,002** (LoD2) und **P = 0,001** (HD), (Abb. 17).

Im Vergleich der maximalen Differenzwerte (15 Minuten post Xylazin – Baseline) zwischen den drei Versuchsabschnitten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (**P = 0,291**).



**Abb. 17:** Verlauf arterieller Sauerstoffpartialdruck; graphische Darstellung der Absolutwerte durch Boxplots mit Angabe des Medianen und Interquartilbereich; Baseline = - 10 Minuten nach Xylazininjektion; min = Minuten; mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule; ° = Ausreißer; \* = Extremwert

#### 4.2.2 Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck: Verlauf und statistische Auswertung

Die Medianwerte des  $\text{PaCO}_2$  lagen vor der Injektion von Xylazin zwischen **47-48 mmHg** (LoD1), **42-45 mmHg** (LoD2) und **45-46 mmHg** (HD). Im weiteren Verlauf stiegen die Mediane in den ersten 10 Minuten nach Xylazinapplikation bis auf **57 mmHg** (LoD2) und **61 mmHg** (LoD1, HD) an. Anschließend blieben sie in diesem Wertebereich plateauförmig bis zum Ende des jeweiligen Versuches weitgehend konstant.

Anhand des in Tabelle 11 aufgeführten Interquartilbereichs ist auch an den Werten des  $\text{PaCO}_2$  die Variabilität des Ausmaßes der Reaktionen auf Xylazin in abgeschwächter Form erkennbar.

Zeit (min)	Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ )		
	<i>low dose 1</i>	<i>low dose 2</i>	<i>high dose</i>
Baseline (-10)	47 (46-51)	42 (42-44)	45 (43-49)
-5	48 (46-51)	45 (43-46)	46 (44-50)
Xylazin (0)	47 (45-50)	44 (43-47)	46 (44-50)
5	61 (56-64)	56 (53-59)	56 (51-64)
10	61 (58-72)	57 (56-61)	61 (58-73)
15	61 (55-66)	55 (54-57)	59 (57-69)
20	61 (57-70)	56 (54-58)	63 (59-69)
25	59 (55-65)	54 (52-56)	61 (58-67)
30	58 (55-64)	53 (50-56)	59 (57-65)
35	58 (56-63)	54 (51-56)	64 (59-70)

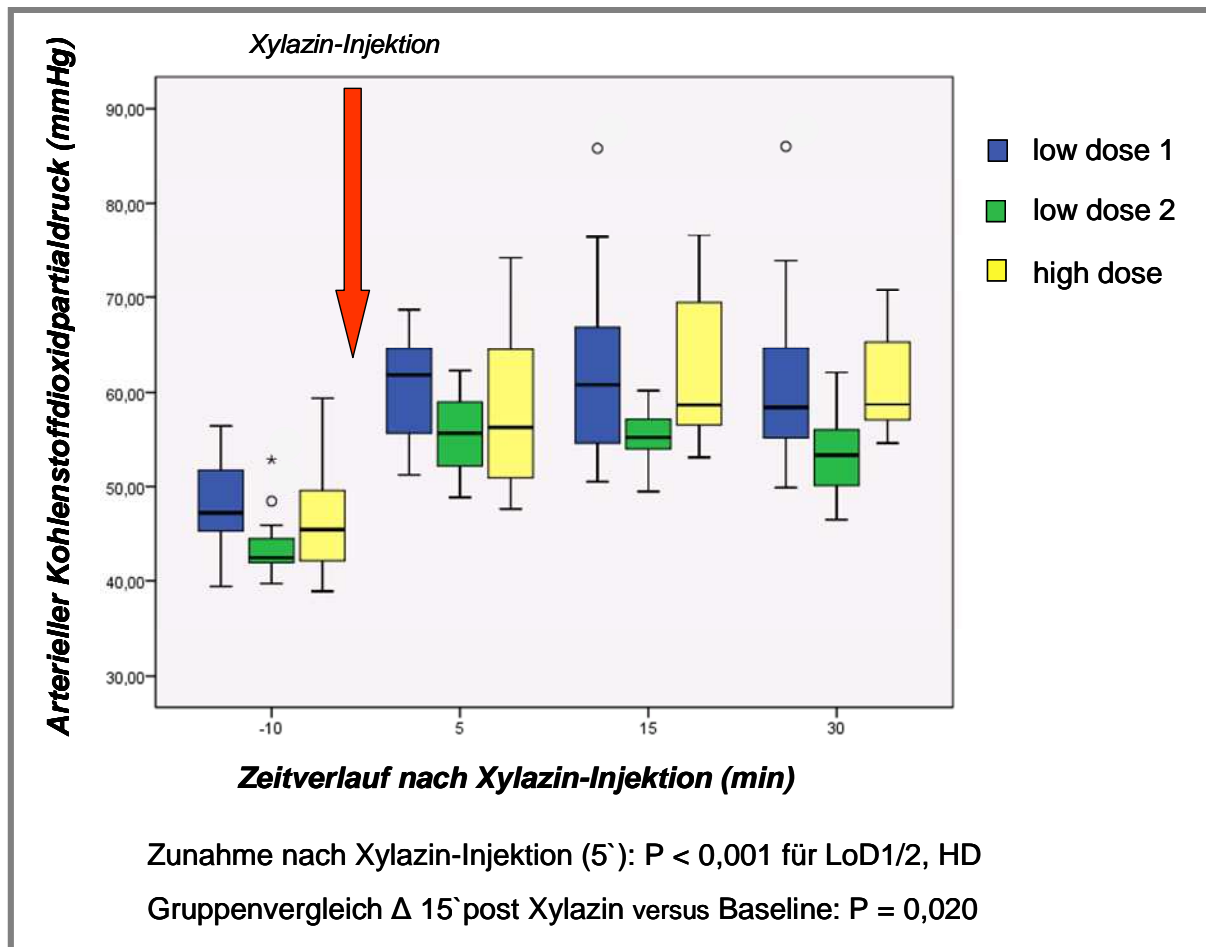
**Tab. 11:** Kohlenstoffdioxidpartialdruck für jeden Zeitpunkt und Versuchsdurchgang. Angegeben sind jeweils die Medianwerte (Interquartilbereich); Werte sind zu ganzen Zahlen gerundet

Auch die Daten des  $\text{PaCO}_2$  waren nicht in eine Normalverteilung transformierbar.

Zwischen dem  $\text{PaCO}_2$  zum Zeitpunkt 15 Minuten post Xylazininjektion und den jeweiligen Baseline-Werten bestand ein Unterschied mit einem Signifikanzwert für den Faktor Zeit von  **$P < 0,0001$**  (LoD1, HD) und  **$P = 0,001$**  (LoD2), (Abb. 18).

Die maximalen Veränderungen des  $\text{PaCO}_2$  nach Xylazin unterschieden sich innerhalb der Versuchsabschnitte statistisch signifikant ( **$P = 0,020$** ).

In der Überprüfung der statistischen Signifikanz zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten ergaben sich folgende Werte: LoD1 versus LoD2:  **$P = 0,136$** ; LoD1 versus HD:  **$P = 0,379$** ; LoD2 versus HD:  **$P = 0,002$** .



**Abb. 18:** Verlauf arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; graphische Darstellung der Absolutwerte durch Boxplots;  
 Baseline= -10 Minuten nach Xylazininjektion;  
 min = Minuten; mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule;  
 ° = Ausreißer; \* = Extremwert

### 4.3 Segmentierung und Weiterverarbeitung der CT-Daten

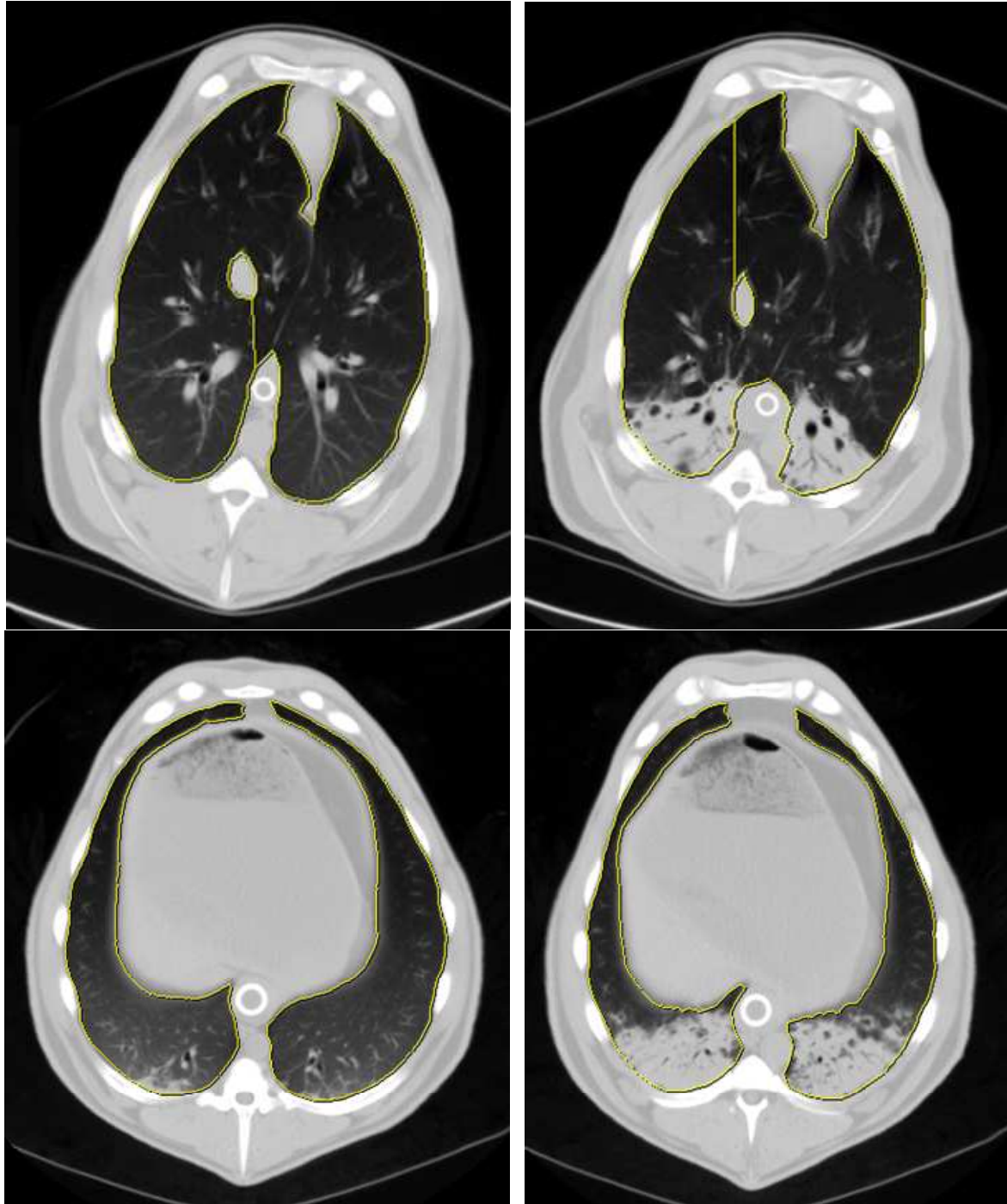
#### 4.3.1 Segmentierung der CT-Bilder und visuelle Analyse

In Rahmen einer CT-Untersuchung (pro Schaf und Versuch entsprechend 4 CT's) wurden entsprechend der angewandten Schichtdicke etwa 50 Bilder segmentiert. Insgesamt entspricht das einer Gesamtanzahl von 9600 segmentierten CT-Bildern.

Bereits 5 Minuten nach Xylazinapplikation konnten erste Veränderungen im Lungenparenchym visuell beobachtet werden. Sie stellten sich als Verschattungen dar und



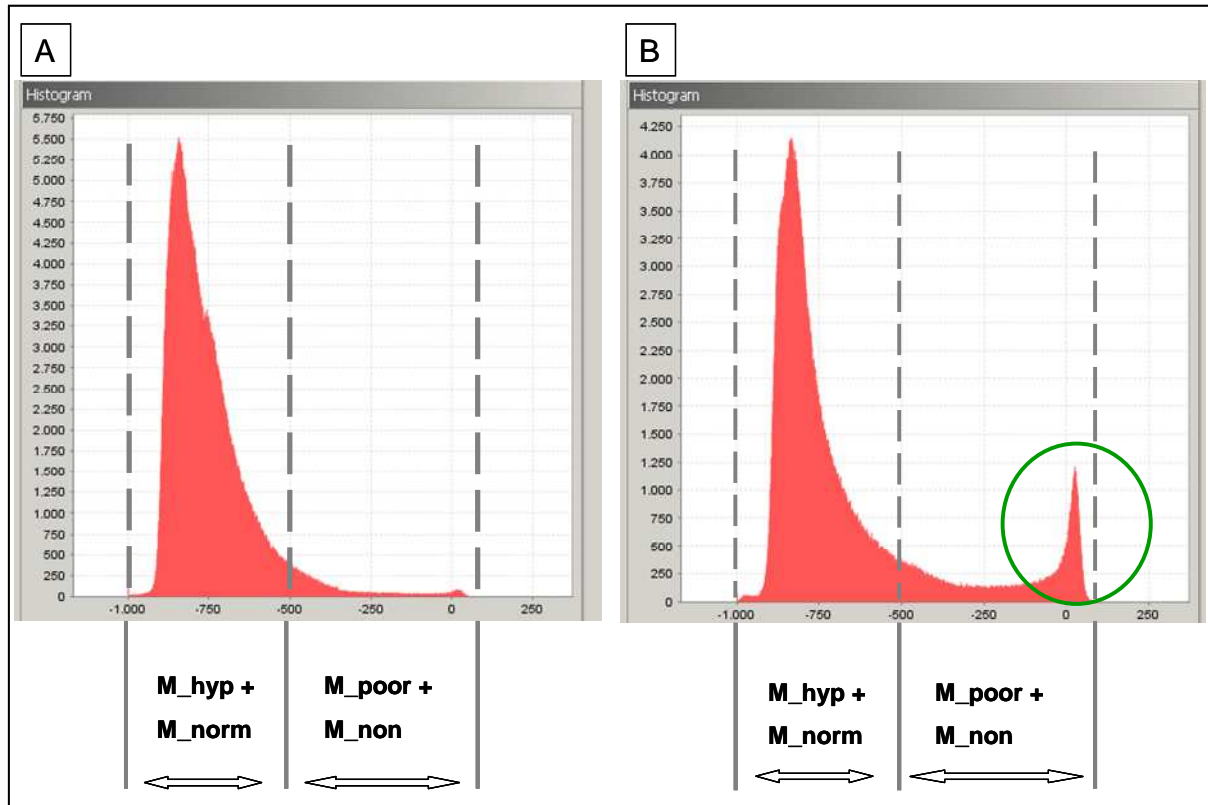
traten in beiden Lungenhälften hauptsächlich in den Lobi caudales auf. Kennzeichnend war die der Schwerkraft folgende dorsale Orientierung des verdichteten Gewebes (Abb. 19). Innerhalb des veränderten Gewebes waren Bronchien und Lufteinschlüsse abgrenzbar.



**Abb. 19:** CT-Bilder zweier repräsentativer Versuchsschafe; oben links: CT 10 Minuten vor Xylazininjektion, oben rechts: CT 15 Minuten nach Xylazin (LoD1); unten links: 10 Minuten vor Xylazininjektion, unten rechts: CT 5 Minuten nach Xylazin (HD)

### 4.3.2 Quantitative CT-Analyse

Nach Segmentierung der CT-Bilder wurden diese mit der Software *LUVA* bearbeitet. Bereits während der Bearbeitung der Daten war anhand der Histogramme der HU-Werte eine Veränderung der einzelnen Parameter erkennbar (Peak in Abb. 20, B).



**Abb. 20:** Zwei Histogramme eines repräsentativen Versuchstieres (LoD1);

x-Achse = Hounsfield-Units, y-Achse = Anzahl Voxel;

A: CT Baseline, B: CT 5 Minuten nach Xylazininjektion;.

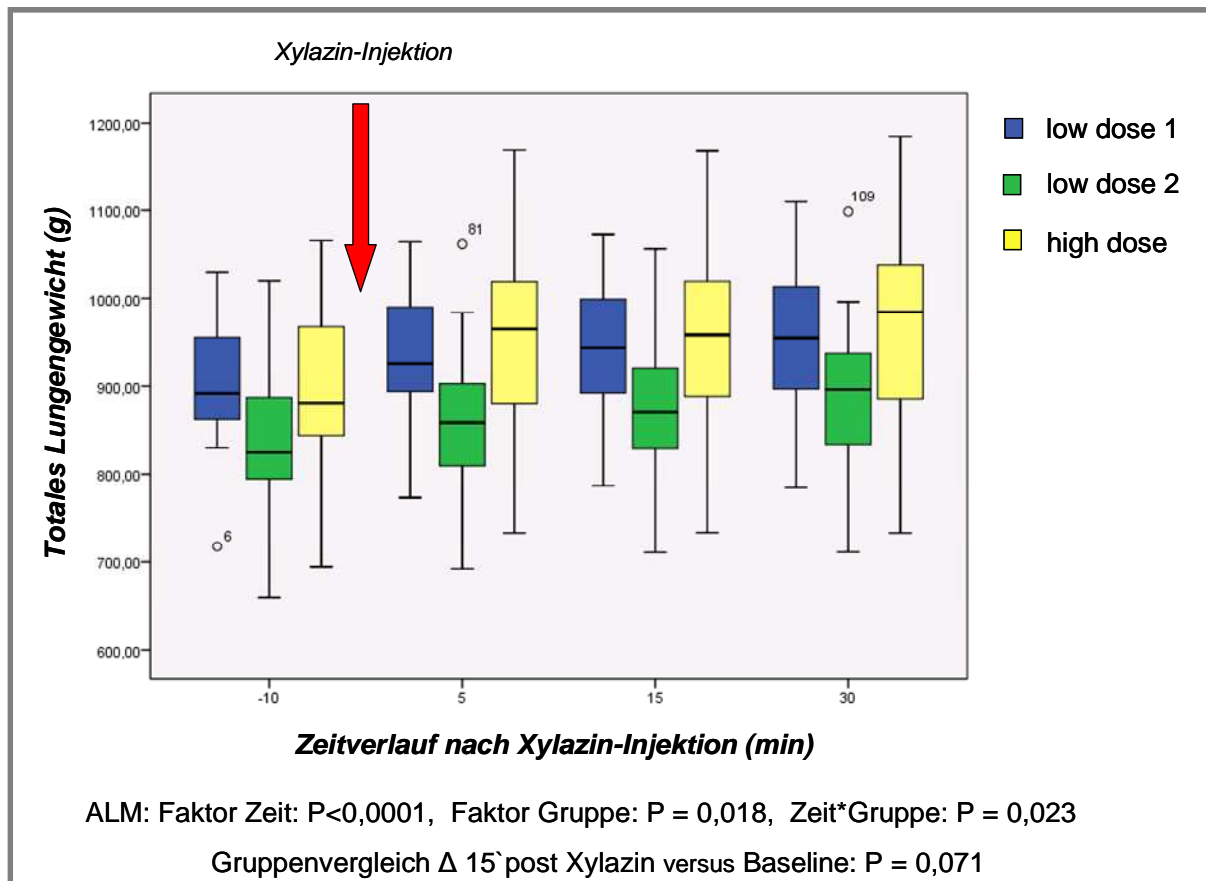
Die Anzahl an Voxel mit schlecht und nicht belüftetem Gewebe steigt im rechten Bild deutlich an (*Peak=grüner Kreis*). M=Masse, hyp=überbelüftet, norm=normalbelüftet, poor=schlecht belüftet, non=nicht belüftet

## 4.4 Statistische Auswertung der Primärparameter

### 4.4.1 Totales Lungengewicht

Alle Absolutwerte von  $M_{\text{total}}$  waren normalverteilt. Nach Auswertung der Daten für  $M_{\text{total}}$  ergab sich für den Faktor *Zeit* eine Signifikanz von  $P < 0,0001$ , für den Faktor *Gruppe*:  $P = 0,018$  und die Interaktion *Zeit\*Gruppe*:  $P = 0,023$  (Abb. 21).

Im Vergleich der Baseline-Daten von  $M_{\text{total}}$  zwischen den Gruppen konnte ein Signifikanzwert von  $P = 0,047$  berechnet werden. Zur Überprüfung der Dosisabhängigkeit wurden daraufhin die Differenzwerte vom Messzeitpunkt 30 Minuten post Xylazin zu Baseline zwischen den Gruppen auf einen signifikanten Unterschied getestet. Zwischen diesen nicht normalverteilten Daten konnte mittels eines nichtparametrischen Test kein signifikanter Unterschied ( $P = 0,071$ ) festgestellt werden.



**Abb. 21:** Verlauf totales Lungengewicht in Gramm (g); graphische Darstellung der Absolutwerte durch Boxplots; Angabe der statistischen Signifikanzen berechnet durch das Allgemeine Lineare Modell; Gruppenvergleich durch Friedman;  $^{\circ}$  = Ausreißer; min = Minuten

Die maximalen Zunahmen von  $M_{\text{total}}$  wurden zum Messzeitpunkt 30 Minuten nach Xylazingabe erreicht (Tab.15).

Die entsprechenden Mediane der Differenzenwerte betrugen zu diesem Zeitpunkt **50 g** (LoD1), **47 g** (LoD2) und **68 g** (HD), (Tab. 16). Von den 16 bzw. 14 (LoD2) Versuchstieren konnte bei **3** (LoD1), **1** (LoD2) und **4** (HD) Schafen ein maximaler Massenzuwachs von **> 100 g** nachgewiesen werden.

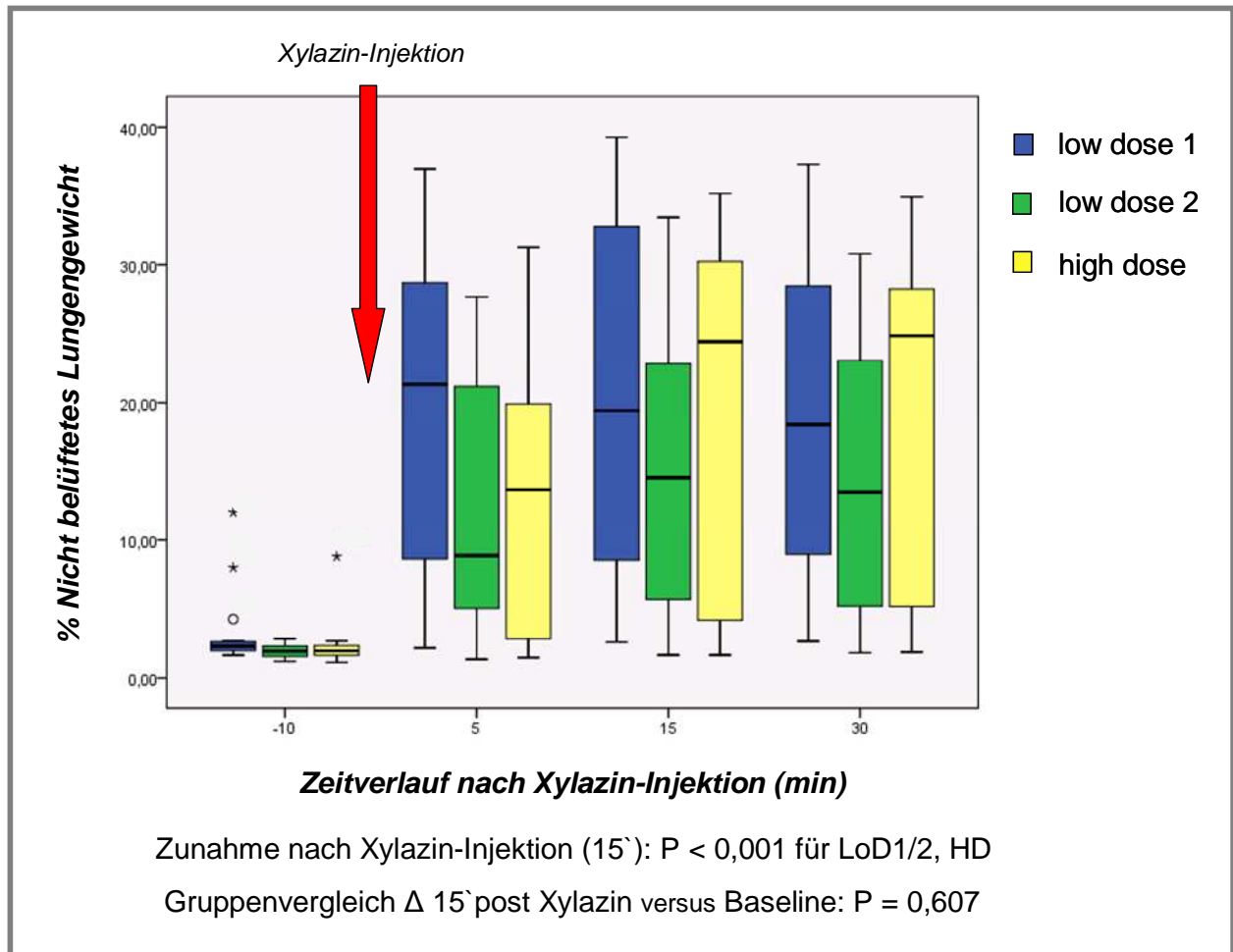
#### **4.4.2 Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewebe**

Die Messwerte des Parameters  $\%M_{\text{non}}$  waren auch nach verschiedenen Transformationsversuchen nicht in eine Normalverteilung überführbar.

Für den Vergleich der Absolutwerte 15 Minuten nach Xylazininjektion zu Baseline galten für den Faktor Zeit folgende Signifikanzwerte:  **$P < 0,001$**  (LoD1, HD) und  **$P = 0,001$**  (LoD2).

Die Delta-Werte der maximalen Änderungen (15 Minuten post Xylazin zu Baseline) unterschieden sich zwischen den Versuchsabschnitten nicht statistisch signifikant ( **$P = 0,607$** ; Abb. 22).

Der maximale Anteil an  $\%M_{\text{non}}$  wurde den Medianen zufolge nach 15 Minuten post Xylazinapplikation mit **19%** (LoD1), **15%** (LoD2) und **24%** (HD) erreicht (Tab. 14). Dabei erreichten **7** (LoD1), **6** (LoD2) und **10** (HD) Tiere ein  $\%M_{\text{non}}$  von **> 20%**. Das maximale  $\%M_{\text{non}}$  bezogen auf die Einzeltiere lag bei **39%** (LoD1), **33%** (LoD2) und **35%** (HD).

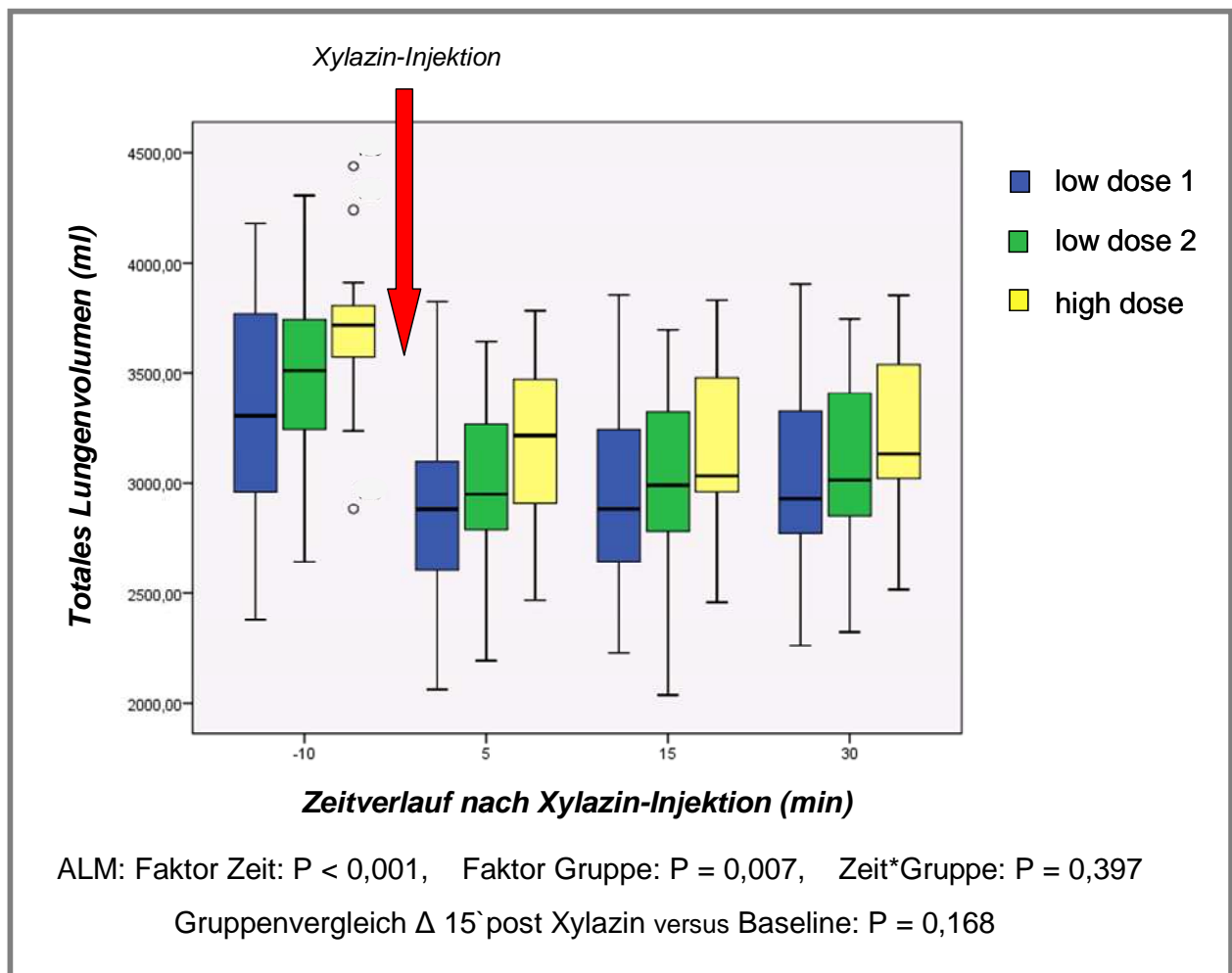


**Abb. 22:** Verlauf Prozentanteil (%) nicht belüftetes Lungengewicht; graphische Darstellung der Absolutwerte durch Boxplots; Statistische Ergebnisse des Wilcoxon - und Friedman-Test; min = Minuten; mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule;  
 ° = Ausreißer; \* = Extremwert

#### 4.4.3 Totales Lungenvolumen

Die Absolutwerte von  $V_{\text{total}}$  wurden aufgrund des Vorliegens einer Normalverteilung mit dem Allgemeinen Linearen Modell getestet. Dabei hatten die Faktoren *Zeit* ( $P < 0,001$ ) und *Gruppe* ( $P = 0,007$ ) einen signifikanten Einfluss. Für die Interaktion *Zeit\*Gruppe* konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ( $P = 0,4$ ), (Abb.23).

Zwischen den Baseline-Werten von  $V_{\text{total}}$  konnte ein signifikanter Unterschied ( $P = 0,001$ ) detektiert werden. In der Überprüfung der nicht normalverteilten Werte der maximalen Änderungen (15 Minuten post Xylazin zu Baseline) zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Einfluss des Versuchsabschnittes ( $P = 0,17$ ).



**Abb. 23:** Verlauf totales Lungenvolumen in Milliliter (ml); graphische Darstellung der Absolutwerte durch Boxplots; Angabe der statistischen Signifikanzen berechnet durch das Allgemeine Lineare Modell (ALM) und den Friedman-Test (Gruppenvergleich der Differenzwerte); min = Minuten; ° = Ausreißer

Der Medianwert der Differenzen von  $V_{\text{total}}$  lag fünf Minuten nach Xylazininjektion bei **439 ml** (LoD1), **434 ml** (LoD2) und **414 ml** (HD), (Tab. 15). Entsprechend der bisher erwähnten Parameter ist auch die Größenordnung der Abnahmen individuell unterschiedlich. Eine Reduktion des Lungenvolumens von  $> 700$  ml konnte für **4** (LoD1), **3** (LoD2) und **6** (HD) Tiere gemessen werden. Die maximale Abnahme lag bei **941 ml** (LoD1), **970 ml** (LoD2) und **1054 ml** (HD). Anhand der Grafik und der Medianwerte war der maximale Abfall von  $V_{\text{total}}$  nach 15 Minuten erkennbar. Bis zum Versuchende erfolgte kein moderater Wiederanstieg von  $V_{\text{total}}$ .

## 4.5 Regressionsanalysen

### 4.5.1 Prüfung Zusammenhang %M<sub>non</sub>, PaO<sub>2</sub>

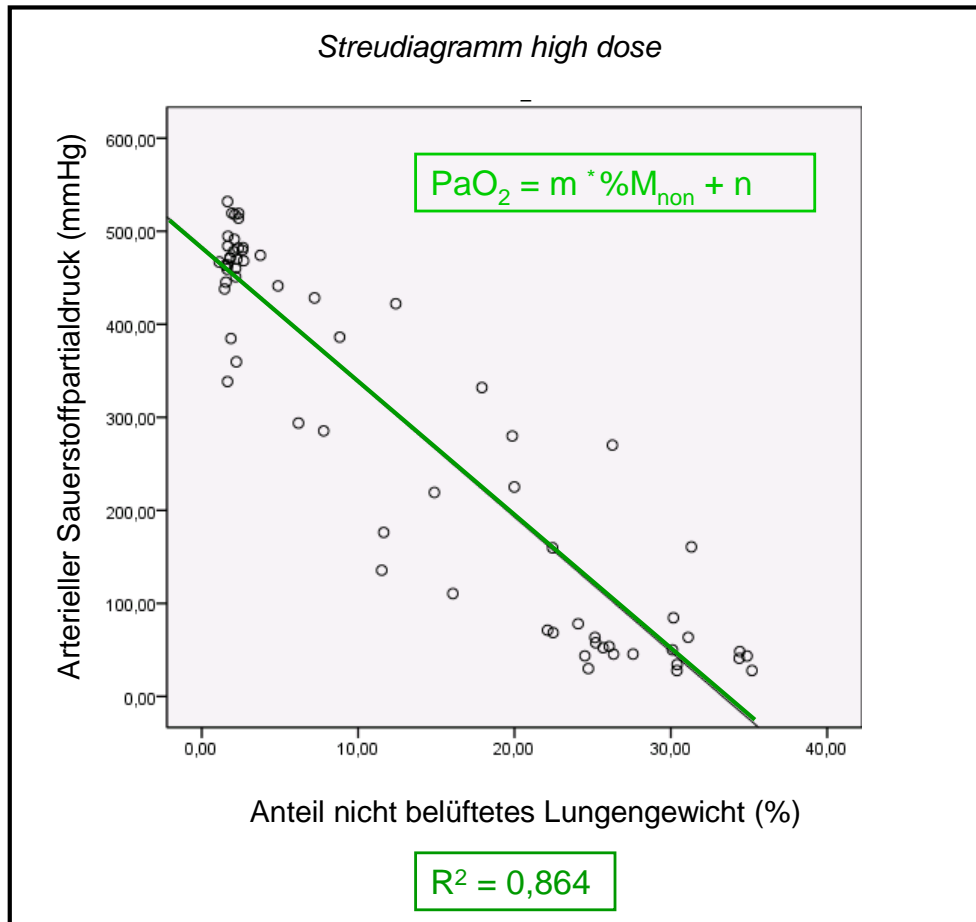
Nach Abschluss der Auswertungen der Primärparameter und des PaO<sub>2</sub> wurde ein Zusammenhang zwischen PaO<sub>2</sub> und %M<sub>non</sub> überprüft.

Mittels der linearen Regressionsanalyse wurden folgende standardisierten Koeffizienten (Beta-Koeffizient) und Bestimmtheitsmaße (R<sup>2</sup>) berechnet (Tab. 12).

In der Abbildung 24 wurde am Beispiel des 3. Versuchsabschnittes (HD) der bestehende Zusammenhang einer nahezu linearen Korrelation graphisch dargestellt.

Versuchsabschnitt	Beta-Koeffizient	Signifikanz	R <sup>2</sup>
<i>low dose 1</i>	-0,831	P<0,001	0,690
<i>low dose 2</i>	-0,890	P<0,001	0,795
<i>high dose</i>	-0,929	P<0,001	0,864

**Tab. 12:** Ergebnisse der Regressionsanalyse von %M<sub>non</sub> und PaO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup>=Bestimmtheitsmaß



**Abb. 24:** Graphische Darstellung des Bestimmtheitsmaßes ( $R^2$ ) am Beispiel des *high dose* – Versuchsabschnittes; mmHg = Millimeter-Quecksilber; % = Prozent;  $PaO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck

#### 4.5.2 Prüfung Zusammenhang $\%M_{non}$ , $M_{total}$ und $V_{total}$

Um den Anteil an nicht belüftetem Lungengewebe den Änderungen von  $M_{total}$  oder  $V_{total}$  kausal zuordnen zu können, wurde eine Regressionsanalyse der jeweiligen Parameter durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 13 aufgelistet.

Keine Korrelation konnte für  $\%M_{non}$  und  $M_{total}$  nachgewiesen werden. Als unzuverlässig einzustufen ist diese für  $\%M_{non}$  und  $V_{total}$ .



Versuchsabschnitt	Beta-Koeffizient	Signifikanz	R <sup>2</sup>
<b>M<sub>total</sub> / %M<sub>non</sub></b>			
<i>low dose 1</i>	0,357	P<0,004	0,128
<i>low dose 2</i>	0,234	P<0,083	0,055
<i>high dose</i>	0,346	P<0,005	0,12
<b>V<sub>total</sub> / %M<sub>non</sub></b>			
<i>low dose 1</i>	-0,485	P<0,001	0,235
<i>low dose 2</i>	-0,586	P<0,001	0,344
<i>high dose</i>	-0,611	P<0,001	0,373

**Tab. 13:** Ergebnisse der Regressionsanalyse von M<sub>total</sub> und %M<sub>non</sub> sowie V<sub>total</sub> und %M<sub>non</sub>; R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

Keine Korrelation konnte für %M<sub>non</sub> und M<sub>total</sub> nachgewiesen werden. Als unzuverlässig einzustufen ist diese für %M<sub>non</sub> und V<sub>total</sub>.

#### 4.6 Zusammenfassung Primärparameter und Blutgase

In den Tabellen 14 und 15 sind sowohl die absoluten Daten als auch die Differenzwerte der Blutgase und der Primärparameter zu den Zeitpunkten Baseline und 5, 15 und 30 Minuten nach Injektion von Xylazin dargestellt. Da mit Ausnahme der Absolutwerte von M<sub>total</sub> und V<sub>total</sub> keine Normalverteilung vorlag, erfolgen die Angaben der besseren Vergleichbarkeit halber als Median (Interquartilabstand).

Zeit (min)	M <sub>total</sub> (g)	%M <sub>non</sub>	V <sub>total</sub> (ml)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
<i>low dose 1</i>					
Baseline	892 (860 - 965)	2 (2 - 4)	3305 (2941 - 3781)	458 (413 - 520)	47 (45 - 52)
5	926 (894 - 996)	21 (8 - 29)	2879 (2573 - 3114)	277 (206 - 319)	62 (55 - 65)
15	944 (887 - 1007)	19 (8 - 33)	2879 (2604 - 3248)	73 (39 - 269)	61 (54 - 68)
30	954 (891 - 1028)	18 (9 - 29)	2930 (2764 - 3353)	156 (58 - 315)	58 (55 - 66)
<i>low dose 2</i>					
Baseline	825 (792 - 888)	2 (2 - 2)	3510 (3243 - 3784)	465 (424 - 491)	43 (42 - 45)
5	859 (809 - 907)	9 (5 - 22)	2950 (2758 - 3320)	336 (179 - 361)	56 (52 - 59)
15	871 (827 - 922)	15 (6 - 23)	2990 (2766 - 3371)	98 (62 - 318)	55 (54 - 574)
30	896 (830 - 940)	13 (5 - 23)	3014 (2846 - 3447)	196 (68 - 322)	534 (50 - 56)
<i>high dose</i>					
Baseline	881 (844 - 973)	2 (2 - 2)	3717 (3564 - 3818)	470 (459 - 484)	45 (42 - 50)
5	965 (877 - 1022)	14 (2 - 20)	3218 (2883 - 3477)	377 (221 - 458)	56 (51 - 65)
15	958 (882 - 1023)	24 (3 - 30)	3033 (2958 - 3484)	66 (46 - 327)	59 (56 - 69)
30	984 (878 - 1044)	25 (4 - 29)	3132 (3016 - 3539)	67 (44 - 360)	59 (57 - 66)

**Tab. 14:** Darstellung der Mediane (Interquartilbereich) der Absolutwerte der Parameter, Werte sind zu ganzen Zahlen gerundet; min = Minuten; mmHg = Millimeter-Quecksilber

Zeit (min)	Δ M <sub>total</sub> (g)	Δ %M <sub>non</sub>	Δ V <sub>total</sub> (ml)	Δ PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Δ PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
<i>low dose 1</i>					
Δ 5 - baseline	35 (20 - 45)	17 (6 - 23)	439 (672 - 280)	174 (292 - 123)	13 (11 - 15)
Δ 15 - baseline	43 (25 - 65)	17 (7 - 29)	358 (635 - 230)	360 (417 - 226)	14 (9 - 16)
Δ 30 - baseline	50 (34 - 71)	16 (8 - 29)	323 (516 - 165)	284 (391 - 195)	12 (10 - 16)
<i>low dose 2</i>					
Δ 5 - baseline	23 (13 - 31)	7 (3 - 18)	434 (625 - 388)	132 (284 - 81)	11 (10 - 15)
Δ 15 - baseline	34 (18 - 43)	13 (5 - 21)	408 (691 - 319)	367 (418 - 167)	12 (11 - 14)
Δ 30 - baseline	47 (30 - 54)	12 (4 - 20)	340 (553 - 261)	281 (401 - 120)	9 (7 - 12)
<i>high dose</i>					
Δ 5 - baseline	48 (39 - 70)	11 (1 - 18)	414 (759 - 314)	97 (217 - 26)	12 (6 - 16)
Δ 15 - baseline	48 (38 - 75)	22 (3 - 26)	516 (765 - 278)	362 (419 - 173)	16 (11 - 19)
Δ 30 - baseline	68 (51 - 89)	22 (4 - 24)	430 (712 - 228)	354 (416 - 168)	14 (12 - 17)

**Tab. 15:** Übersicht der Differenzen (Δ) der Parameter zwischen den Zeitpunkten; Angabe der Mediane (Interquartilbereich); Werte sind zu ganzen Zahlen gerundet; Daten von Δ V<sub>total</sub> und Δ PaO<sub>2</sub> sind wegen des negatives Vorzeichens als Betrag dargestellt; Δ=Differenz

## 5 Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- *Hypothese 1:* Xylazin führt bei gleichbleibenden Lungenvolumen zu einer signifikanten Erhöhung des totalen Lungengewichtes infolge der Entstehung eines Lungenödems.
- *Hypothese 2:* Die pulmonalen Veränderungen sind reproduzierbar.
- *Hypothese 3:* Eine Dosiserhöhung von Xylazin resultiert in pulmonalen Veränderungen höheren Ausmaßes im Vergleich zur Anwendung einer niedrigen Dosis.

### 5.1 Ergebnisse

Alle untersuchten Parameter lagen zu Beginn der jeweiligen Versuchsabschnitte im Normbereich. Nach der Injektion von Xylazin konnte eine statistisch signifikante Zunahme von  $M_{\text{total}}$  und  $\%M_{\text{non}}$  nachgewiesen werden. Unerwartet konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion von  $V_{\text{total}}$  detektiert werden. Entsprechend dem Vorliegen von Belüftungsstörungen, die mit den genannten Veränderungen einhergehen, wurde ein statistisch signifikanter Abfall bzw. Anstieg des  $\text{PaO}_2$  bzw.  $\text{PaCO}_2$  evaluiert.

#### 5.1.1 Primärparameter $M_{\text{total}}$ , $\%M_{\text{non}}$ und $V_{\text{total}}$

Im Zuge weiterer, bis dato nicht publizierter Forschungsprojekte der AKEVA wurde das Normalgewicht der Lunge eines Schafes der Rasse Merinoland unter den hier beschriebenen Beatmungsregime ermittelt ( $812 \pm 92$  g). Dieser Wert stimmt mit den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Baseline-Daten überein.

Nach Applikation von Xylazin nahm  $M_{\text{total}}$  statistisch signifikant zu. Entgegen den Erwartungen konnten dabei lediglich bei Einzeltieren Zunahmen in Höhe von über 100 g detektiert werden (siehe Punkt 4.4.1). Die Mediane der Zunahmen betrugen 50 g (LoD1), 47 g (LoD2) und 68 g (HD), (siehe Punkt 4.6).

Signifikante Zunahmen von  $M_{\text{total}}$  innerhalb eines zeitlichen Rahmens von 30 Minuten werden durch Flüssigkeitsansammlungen im Lungengewebe hervorgerufen (HUBMAYR 2002). In

Anbetracht der schnellen Entwicklung der Veränderungen ist als Ursache hierfür nur ein Lungenödem wahrscheinlich. Bereits zu Versuchsbeginn bestehende, entzündliche Prozesse wurden durch den Baseline-Scan ausgeschlossen.

Im Hinblick auf  $V_{\text{total}}$  hingegen konnte für den Faktor Zeit eine statistisch signifikante Reduzierung verzeichnet werden. Die Absolutwerte entsprachen in ihrer maximalen Ausprägung einem Verlust von etwa einem Viertel des Gesamtlungenvolumens (siehe Punkt 4.4.3). Die Reduktion von  $V_{\text{total}}$  kann nur durch einen Kollaps des alveolären Lungengewebes verursacht werden. Im Falle von Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolen bleibt das Volumen aufgrund der ausbleibenden Kollabierung konstant.

Auch in der statistischen Analyse von  $\%M_{\text{non}}$  konnte für den Faktor Zeit eine hohe statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Trotz einer auch hier auftretenden Variabilität des Ausmaßes der Veränderungen besaßen diese erhebliche klinische Relevanz. In allen drei Versuchsdurchgängen wurden zum Messzeitpunkt 15 Minuten nach Injektion wurden mindestens 15% (Medianwert) des Lungengewebes nicht belüftet (siehe Punkt 4.4.2). Lediglich Einzeltiere zeigten je Versuchsdurchgang Zunahmen von  $\%M_{\text{non}}$  von weniger als 8%.

Als Ursachen für  $\%M_{\text{non}}$  kommen sowohl Ödeme als auch Atelektasen des Lungengewebes in Frage. Unter den hier beschriebenen Vorraussetzungen der hohen Volumenreduktion sowie der vergleichsweise geringen Gewichtszunahme sind Atelektasen als bedeutendere Komponente anzusehen.

Die Beziehung der Parameter  $M_{\text{total}}$ ,  $V_{\text{total}}$  und  $\%M_{\text{non}}$  zwischen den Versuchsabschnitten wird durch den Faktor *Gruppe* zu jedem Messzeitpunkt untersucht. Eine Dosisabhängigkeit der Veränderungen der genannten Parameter nach Xylazininjektion konnte nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

### **5.1.2 Arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck**

Eine physiologische Verteilung der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid im Blut wird gewährleistet durch eine aufeinander abgestimmte Ventilation, Perfusion, Diffusion und Distribution. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist dabei ein Maß für die Effektivität der pulmonalen Oxygenierung. Unter einer Beatmung mit 100% Sauerstoff liegen die Normwerte des  $\text{PaO}_2$  beim Pferd  $> 200 \text{ mmHg}$  (STEFFEY et al. 1987) und beim Kleintier  $< 500 \text{ mmHg}$  (LUMB und JONES 2007). Entsprechende Daten für das Schaf sind rar. NAKAGAWA und Mitarbeiter berichten in ihrer Arbeit am Schaf von physiologischen  $\text{PaO}_2$  - Werte unter einer Beatmung mit 100% in Höhe von 420 bis 440 mmHg (NAKAGAWA et al. 2007). Diese

Zahlenwerte stimmen mit den in der vorliegenden Arbeit gemessenen Baseline-PaO<sub>2</sub>-Werten überein.

Als Hypoxämie wird in der Fachliteratur ein PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg angesehen (LUMB und JONES 2007). Dieser Wert orientiert sich an einem normalen PaO<sub>2</sub> unter Raumlufatmung von 80-100 mmHg. Dies entspricht einem Horovitz-Quotienten [ $\text{PaO}_2:\text{inspiratorische Sauerstoffkonzentration (}=\text{FiO}_2\text{)}$ ] von 400-500. Daher ist unter einer Beatmung mit 100% Sauerstoff ein PaO<sub>2</sub> von < 400 mmHg (Horovitz-Quotient=400) entsprechend kritisch zu bewerten.

In dem hier vorgestellten Projekt konnte nach Injektion von Xylazin eine statistisch signifikante Senkung des PaO<sub>2</sub> detektiert werden. Der bereits unter Punkt 4.1.1 dokumentierte Interquartilbereich ist nach Injektion von Xylazin in Relation zum jeweiligen Median als groß einzuschätzen. Ursache hierfür sind die interindividuellen Unterschiede im Ausmaß der pulmonalen Reaktionen auf Xylazin. Diese Interindividualität des Schafes ist in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben (KÄSTNER 2006). Ein logisches Muster hinter den unterschiedlichen Reaktionsweisen wurde bislang nicht erörtert.

Im Vergleich der drei Versuchsabschnitte fällt auf, dass lediglich 7 Schafe in Bezug auf den Sauerstoffpartialdruck nach allen drei Xylazininjektionen in gleicher Weise reagierten. Die übrigen Tiere verhielten sich innerhalb des Gesamtversuches unterschiedlich. Bei einigen konnte in der LoD1 eine starke Reaktion der Absolutwerte des PaO<sub>2</sub> (Senkung auf < 80 mmHg; PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>=80) erfasst werden, während auf darauffolgenden Injektionen nur eine mäßige Senkung (auf 200-300 mmHg; PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>=200-300) zu verzeichnen war. Andere wiederum zeigten im ersten Versuchsabschnitt moderate Reaktionen und wiesen dennoch in der LoD2 und/oder HD eine Senkung der PaO<sub>2</sub>-Absolutwerte auf < 80 mmHg (PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>=80) auf. Diesen Ergebnissen zufolge existieren nach Injektion von Xylazin beim Schaf neben interindividuellen Unterschieden auch verschiedene Reaktionsweisen eines Individuums auf mehrfache Applikation von Xylazin. Eine Erklärung für diese Verhaltensweise wurde bis dato nicht gefunden.

Die innerhalb der hier vorliegenden Arbeit als vergleichsweise mäßiger Abfall des PaO<sub>2</sub> beschriebenen Werte des Horovitz-Quotienten (200-300) gelten in der Humanmedizin hinweisend für einen mäßig schweren (<300) bis schweren Lungenschaden (<200), (FAN et al. 2005). Entsprechend hochgradig ist die Xylazin-induzierte Hypoxämie mit einem Horovitz-Quotienten von kleiner als 80 (!) einzuschätzen. Diese Werte sind hinweisend auf schwerwiegende Belüftungsstörungen wie ausgeprägte Ödeme oder Atelektasen.

Bei Betrachtung der Abbildungen des Verlaufes der  $\text{PaO}_2$ -Werte entsteht der Eindruck, dass deren Abfall in der HD flacher ausfällt im Vergleich zu den LoD-Durchgängen. Diese Tendenz konnte jedoch statistisch nicht bewiesen werden. Die in der Literatur beschriebene Dosisabhängigkeit der  $\text{Alpha}_2$ -Agonisten induzierten Hypoxämie beim Schaf kann mit den hier vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden (TALKE et al. 2000, CELLY et al. 1999b). In den genannten Arbeiten ist jedoch der  $\text{Alpha}_2$ -Agonist Medetomidin genutzt worden. Dies sollte man im Vergleich der Resultate der hier vorliegenden Arbeit mit denen anderer Autoren beachten.

In der Interpretation des  $\text{PaO}_2$  zu beachten ist das Phänomen der Variabilität der hypoxisch-pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) (siehe Punkt 2.3). Eine andauernde Perfusion nicht belüfteten Lungengewebe führt zu einer Verstärkung der Hypoxämie. Die oben aufgeführte Interindividualität der Hypoxämie könnte theoretisch durch die beim Schaf auftretende Variabilität der HPV erklärt werden. Die Xylazin-induzierte Senkung des  $\text{PaO}_2$  würde dann bei einigen Tieren durch eine reduzierte HPV verstärkt. Dem entgegen spricht die Häufigkeitsverteilung einer mangelhaften HPV in der Literatur. So stellen AHMED und Mitarbeiter bei 5 von 58 Schafen das oben beschriebene Phänomen fest (AHMED et al. 1983). Dies entspricht einer Häufigkeit von 9%. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse des hier vorliegenden Projektes, wonach eine ausgeprägtere Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ) in 63% (10/16 Tieren in LoD1 und HD) bzw. 50% (7/14 Tieren in LoD2) der untersuchten Fälle auftrat.

Zusätzlich ist eine reduzierte HPV gekennzeichnet entweder durch einen erhöhten  $\text{PaO}_2$  bei konstanten  $\%M_{\text{non}}$  oder einem konstanten  $\text{PaO}_2$  bei erhöhtem  $\%M_{\text{non}}$ . In der vorliegenden Arbeit konnte eine starke Korrelation von  $\%M_{\text{non}}$  und  $\text{PaO}_2$  in jedem Versuchsabschnitt nachgewiesen werden (siehe Punkt 4.5.1). Demnach kann eine reduzierte HPV als Ursache für die interindividuellen Unterschiede der Reaktionen des  $\text{PaO}_2$  auf die Injektion von Xylazin ausgeschlossen werden. Die klinische Anwendung der starken Korrelation von  $\text{PaO}_2$  und  $\%M_{\text{non}}$  würde bedeuten, das Ausmaß der Xylazin-induzierten Veränderungen anhand einer arteriellen Blutgasprobe abschätzen zu können.

Der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ist kennzeichnend für die Qualität der Ventilation. Beim wachen Patienten liegen die Normwerte in einem Bereich von 35-45 mmHg (LUMB und JONES 2007). Für das Schaf sind  $\text{PaCO}_2$  Werte in Allgemeinnarkose ähnlich dem  $\text{PaO}_2$  in der Literatur nicht beschrieben. Für das anästhesierte Rind kann ein  $\text{PaCO}_2$  in Höhe von 60 bis 80 mmHg toleriert werden (TRANQUILLI 1986). Für das Schaf können aufgrund der tierartlichen Unterschiede (Körpergewicht) diese Werte nicht angenommen werden. Nach

den Erfahrungen der dieses Projekt betreuenden Anästhesisten ist ein  $\text{PaCO}_2$  in einem Bereich von 40 bis 50 mmHg anzustreben.

In der hier vorliegenden Arbeit bewegen sich die  $\text{PaCO}_2$ -Werte vor Xylazinsapplikation in dem oben beschriebenen Wertebereich. Bereits 5 Minuten nach der Injektion ist eine Zunahme des  $\text{PaCO}_2$  mit einer hohen statistischen Signifikanz nachweisbar (siehe Punkt 4.2.1). Auch die Änderungen des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes unterliegen einer interindividuellen Variabilität, die jedoch im Vergleich zum Sauerstoffpartialdruck weniger stark ausgeprägt ist (Tab. 14). Der statistisch signifikante Anstieg des  $\text{PaCO}_2$  unterstreicht die Annahme moderater bis schwerer Belüftungsstörungen, welche die Entwicklung des  $\text{PaO}_2$  vermuten lässt.

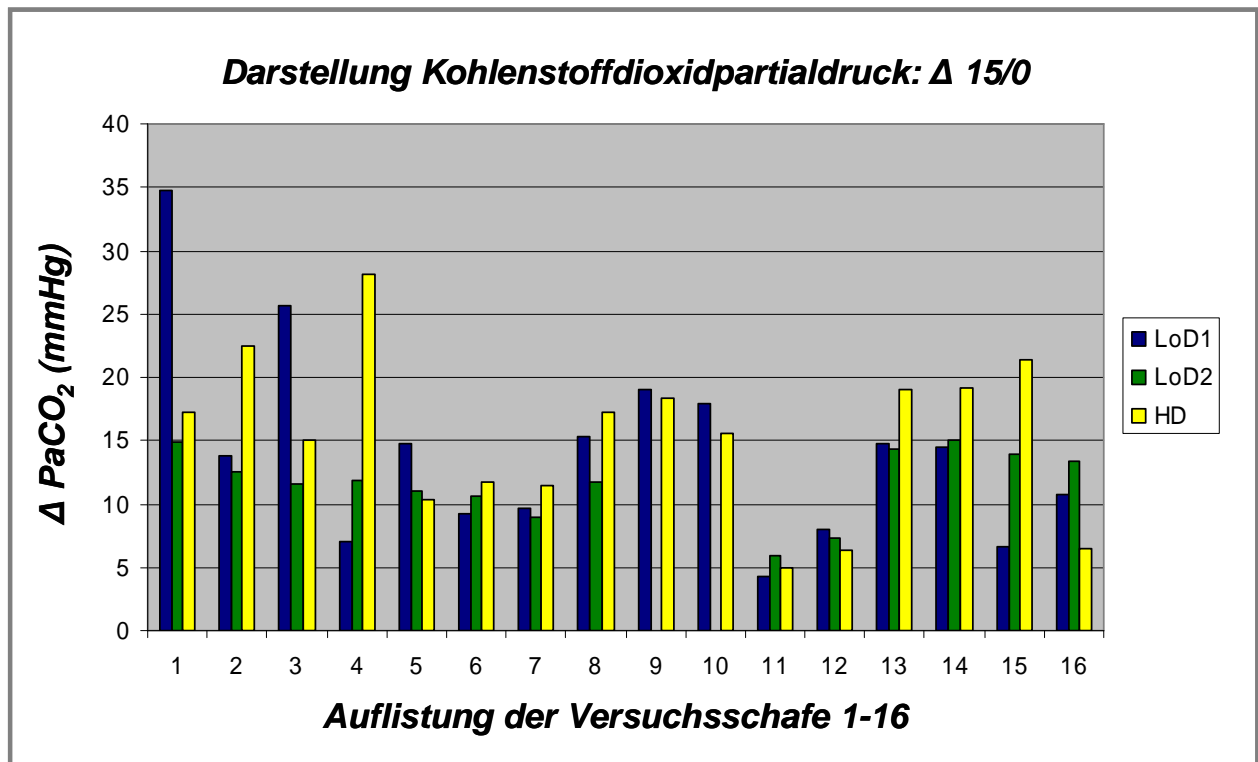
Im Vergleich der Differenzwerte des  $\text{PaCO}_2$  von LoD2 und HD zum Zeitpunkt 15 Minuten zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $P = 0,002$ ). Unter Annahme des in der Versuchsplanung festgelegten Signifikanzniveaus von  $\alpha < 0,05$  kann die Nullhypothese (=keine Dosisabhängigkeit) abgelehnt werden. Dieser signifikante Unterschied ließ sich für die Differenzwerte (15 Minuten post Xylazin zu Baseline) des  $\text{PaCO}_2$  weder für den Vergleich von LoD1 versus HD noch für LoD1 versus LoD2 bestätigen ( $P = 0,379$  /  $P = 0,136$ ).

Zur detaillierten Betrachtung des vorliegenden Ergebnisses wurden daher folgend die Differenzwerte (15 Minuten post Xylazin zu Baseline) des  $\text{PaCO}_2$  der einzelnen Versuchstiere in den drei Versuchsabschnitten herangezogen (Abb. 25). Wiederholt fielen die individuellen Unterschiede im Ausmaß der Reaktionen auf Xylazin auf.

Die statistische Auswertung der Differenzwerte 15 Minuten post Xylazin zu Baseline des  $\text{PaCO}_2$  implizierte im Vergleich der LoD2 und HD eine veränderte Entwicklung des Blutgases bei entsprechender Dosisänderung des Medikamentes. In Betrachtung der Einzeltierdaten zeigten allerdings lediglich 5 der 14 Versuchstiere in der HD eine um 5 mmHg höhere Zunahme des  $\text{PaCO}_2$  als in der LoD2 (nach Ausschluss der Ausreißer in der LoD2  $n=14$  Tiere). Bei 3 Tieren waren die beschriebenen Differenzwerte der HD kleiner als die der LoD2.

In Anbetracht der Entwicklung des  $\text{PaCO}_2$  der Einzeltiere sowie der Größenordnungen der Zunahmen ist der statistisch signifikante Zusammenhang als klinisch nicht relevant einzuschätzen. Unter der Voraussetzung einer Abhängigkeit der Zunahmen von der Xylazindosis wären auch im Vergleich LoD1 und HD statistisch signifikante Unterschiede

nachweisbar gewesen. Unterstrichen wird diese Annahme durch die fehlende Dosisabhängigkeit der Veränderungen des  $\text{PaO}_2$ .



**Abb. 25:** Darstellung der Differenz( $\Delta$ ) – Werte (15 Minuten post Xylazin zu Baseline) des  $\text{PaCO}_2$  pro Schaf und Versuchsabschnitt; LoD1=low dose 1, LoD2=low dose 2, HD=high dose, Nach Ausschluss der Ausreißer (Schaf 9 und 10) in der LoD2 n=14 Tiere

### 5.1.3 Mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz

Charakteristisch für die kardiovaskulären Wirkungen von  $\text{Alpha}_2$ -Agonisten ist der zweiphasige Verlauf des arteriellen Blutdrucks. Auf eine initiale Hypertonie durch Stimulierung peripherer  $\alpha_2$ -Rezeptoren schließt sich infolge zentraler Hemmung des Sympathikotonus eine längere Phase der Blutdrucksenkung an (BADINO et al. 2004). Ebenfalls beschrieben ist eine kurzzeitig nach Injektion von  $\text{Alpha}_2$ -Agonisten auftretende Bradykardie. Diese wird verursacht durch eine induzierte Tonuserhöhung des Nervus vagus. Die initiale Hypertonie führt über Barorezeptoreffekte ebenfalls zu einer Senkung der Herzfrequenz (ANTONACCIO et al. 1973). Bei Untersuchungen an Schafen konnten in einer Dosis von 0,15 mg/kg i.v. fünf Minuten nach Injektion keine hämodynamischen Veränderungen nachgewiesen werden (DOHERTY et al. 1986). Eine Abnahme der Herzfrequenz sowie eine anhaltende Hypotension konnten dagegen mehrere Autoren nach



intravenöser Anwendung einer Xylazindosis von 0,4 und 0,5 mg/kg detektieren (AZIZ und CARLYLE 1978, HSU et al. 1987).

Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Verlauf des MAD sowie der HF entspricht den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen. Einzige Abweichung ist der Verlauf des MAD im ersten Versuchsabschnitt (LoD1). In Betrachtung der Mediane fällt bereits fünf Minuten nach Xylazin eine anhaltende MAD-Senkung auf. In den beiden anderen Versuchsdurchläufen (LoD2 und HD) ist ein zweiphasiger Verlauf des MAD erkennbar. Da die hämodynamischen Auswirkungen von Xylazin beim Schaf trotz ihres Einflusses auf den Gasaustausch aufgrund des bereits existierenden wissenschaftlichen Kenntnisstandes nicht primärer Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren, wurden die beobachteten hämodynamischen Effekte von Xylazin nicht weiter erörtert. Gleichmaßen wurde zugunsten der Reduktion der Anzahl statistischer Tests auf eine statistische Auswertung des MAD und der HF verzichtet.

#### **5.1.4 Kausale Zusammenhänge der Ergebnisse**

In der wissenschaftlichen Literatur sind bereits pulmonale Veränderungen nach einer Applikation von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten am Schaf anhand klinischer Parameter beschrieben (KÄSTNER, 2006). Dabei wurden bei einzelnen Tieren die morphologischen Veränderungen als Lungenödem klassifiziert (KÄSTNER et al. 2007, CELLY et al. 1999a, BACON et al. 1998). In keiner der Arbeiten wurde jedoch das Ausmaß des Ödems quantifiziert oder regional beschrieben. Auch wurde nicht aufgeführt, wie das Xylazin-induzierte Ödem von einem postmortal entstandenen differenziert wurde. Ebenso fehlt bisher der Nachweis einer Dosisabhängigkeit der pulmonalen Veränderungen anhand objektiver Parameter. Auch die Wiederholbarkeit der Reaktionen des Schafes auf die Applikation von Xylazin wurde bislang nicht untersucht.

Den hier vorliegenden Forschungsergebnissen wurde die Annahme zugrunde gelegt, dass das totale Lungengewicht infolge eines Ödems bei gleichbleibenden Volumen um >100 g steigt. Beim Schwein wurde ein klinisch relevantes, mit einer Hypoxie assoziiertes Lungenödem mittels qCT-Analyse evaluiert (Quintel et al. 2004). Im Mittel konnte ein Anstieg des totalen Lungengewichts um 130 g (30%) detektiert werden.

In jedem der drei Versuchsdurchgänge konnte eine statistisch signifikante Zunahme des totalen Lungengewichts erfasst werden. Die Mittelwerte der jeweiligen Versuche erreichen jedoch nicht die angenommene Gewichtszunahme von 100g. Lediglich einzelne Tiere

zeigten eine Erhöhung in dieser Größenordnung, so dass ein klinisch relevantes Lungenödem als alleinige Ursache der Belüftungsstörungen unwahrscheinlich ist. Die parallel festgestellte statistisch signifikante Abnahme von  $V_{\text{total}}$  deutet im Zusammenhang mit dem nur moderaten Anstieg von  $M_{\text{total}}$  auf Atelektasen als zumindest beteiligten Pathomechanismus hin.

Anhand einer Regressionsanalyse wurde getestet, in wie weit der Anteil an nicht belüftetem Lungengewebe durch ein Ödem zu erklären ist. In der Annahme eines Lungenödems korreliert der Anteil an nicht belüftetem Lungengewebe mit dem zunehmenden totalen Lungengewicht (HUBMAYR 2002, MARTYNOWICZ et al. 1999). Im Falle von atelektatischem Lungengewebe sollte dieser Zusammenhang zwischen erstgenanntem und dem totalem Lungenvolumen bestehen.

Weder  $M_{\text{total}}$  noch  $V_{\text{total}}$  stehen in einem linearen Zusammenhang zu  $\%M_{\text{non}}$  (siehe Punkt 4.4.2). Ein Lungenödem ist demnach nicht die ausschließliche Erklärung der Zunahme von  $\%M_{\text{non}}$ . Die Sachlage unterstützt die oben formulierte Annahme, dass sich das nicht belüftete Gewebe aus atelektatischen Bereichen und Ödemen zusammensetzt. Die in der vorliegenden Arbeit detektierten Belüftungsstörungen (Kollaps der Alveolen, Flüssigkeitsansammlung im Gewebe) führen zu einer erheblichen Störung des Gasaustausches (siehe 2.2.3). Die Folge ist ein Abfall bzw. Anstieg von  $\text{PaO}_2$  und  $\text{PaCO}_2$ , welcher hier ebenfalls statistisch signifikant nachgewiesen wurde.

Schlussfolgernd aus diesen Ergebnissen können folgende Antworten auf die im Vorfeld des Projektes aufgestellten Fragestellungen aufgeführt werden:

- Xylazin induziert beim Schaf ein Lungenödem in geringem und klinisch nicht sicher relevantem Ausmaß mit einer Reduktion des Lungenvolumens.



*Hypothese 1 kann nur eingeschränkt bestätigt werden. Ein Lungenödem ist nicht die alleinige Ursache der pulmonalen Veränderungen nach Xylazininjektion beim Schaf.*

- Die pulmonalen Veränderungen sind reproduzierbar.



*Hypothese 2 trifft zu.*

- Die angewandte Dosis von Xylazin beeinflusst nicht das Ausmaß der pulmonalen Veränderungen.

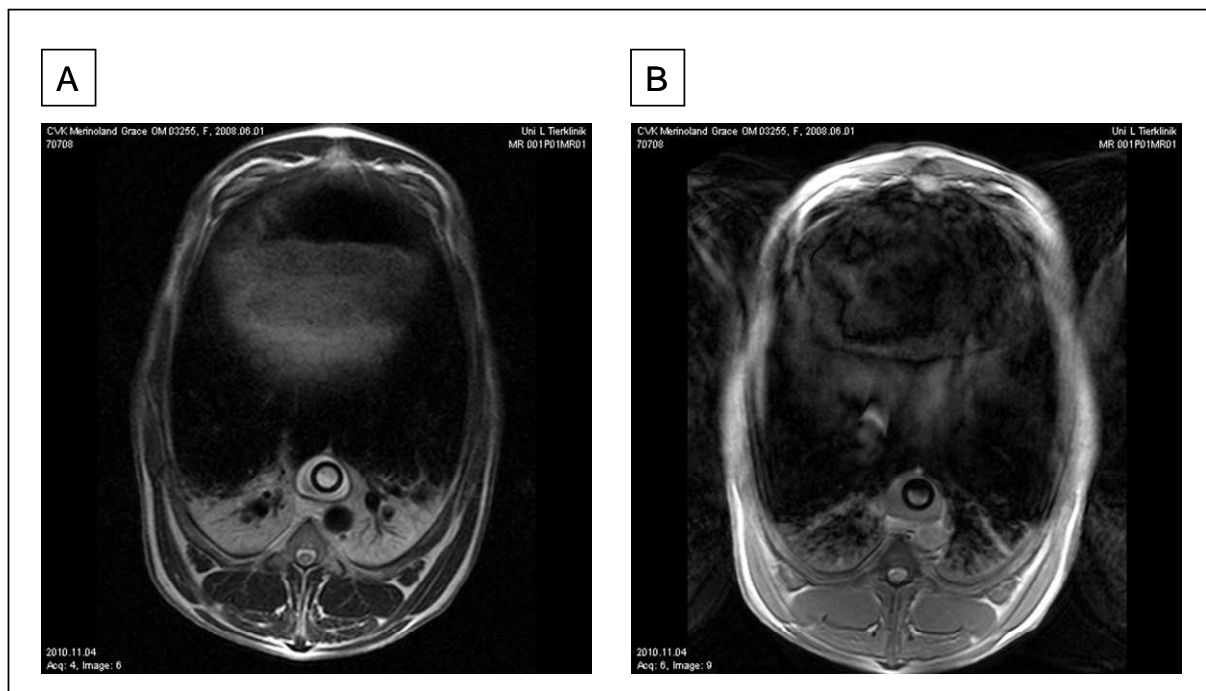


*Hypothese 3 trifft nicht zu.*

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die in der Literatur beschriebenen Veränderungen nach der Applikation von Xylazin beim Schaf an einer statistisch ausreichender Anzahl an Versuchstieren zu untersuchen. Weiterhin sollte das Ausmaß der pulmonalen Veränderungen am lebenden Tier quantifiziert werden. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen nur zum Teil mit denen der anderen Autoren überein (KÄSTNER 2006, CELLY et al. 1999). Das bisher als pathophysiologische Ursache angesehene Ödem ist nicht alleiniger Auslöser der pulmonalen Reaktionen.

Weitere Erklärungsansätze wie beispielsweise das Auftreten von Endothelschäden der Kapillarmembranen lassen sich mit dem Auftreten eines Lungenödems in Einklang bringen (CELLY et al. 1999a). Die von mehreren Autoren detektierte Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes wiederum sollte als Folge eventueller Atelektasen gewertet werden (KÄSTNER et al. 2007, PAPAOGLOU et al. 1994). In nicht ventiliertem Lungengewebe wird durch Vasokonstriktion die Durchblutung reduziert. Die Engstellung der Gefäße resultiert in der genannten Druckerhöhung. Der Nachweis von kollabiertem Gewebe wurde jedoch von keinem der Wissenschaftler angestrebt. Auch geht aus den genannten Arbeiten eine Abgrenzung des Xylazin-induzierten Lungenödems von postmortem entstandenen Veränderungen nicht hervor.

Im Zuge der Vorbereitung weiterer Forschungsprojekte der AKEVA wurde eines der Versuchstiere unter dem beschriebenen Beatmungsprotokoll sowie der Verwendung von Midazolam, Sufentanil und Propofol nach der Injektion von 0,3 mg/kg Xylazin i.v. mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Neben der für die Darstellung von Flüssigkeit und Weichteilgewebe üblichen T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenz (T2W/TSE C4) wurden auch Bilder mittels einer T2-Gradienten-gewichteten Sequenz (T2W/3D/FFtr TRA) erstellt. Aufgrund deren höherer Grauwertabstufung ist eine visuelle Abgrenzung von flüssigkeitsgefüllten und anderen pathomorphologischen Lungengewebe besser möglich.



**Abb. 26:** Darstellung der pulmonalen Reaktion nach Injektion von 0,3 mg/kg Xylazin i.v. eines repräsentativen Versuchstieres mittels MRT in Rückenlage. **Bild A:** Turbo-Spin-Echo Sequenz: T2W/TSE C4; **Bild B:** Gradienten-gewichtete Sequenz: T2W/3D/FFtr TRA. In Bild B ist aufgrund der höheren Grauwertabstufung zu erkennen, dass die Veränderungen im dorsalen Lungengewebe nicht ausschließlich Flüssigkeitsansammlungen (=signalreich) darstellten.

In Bild A und B (Abb. 26) wurde Flüssigkeit signalreich dargestellt. Dank der größeren Grauwertabstufung in Bild B ist erkennbar, dass die pathomorphologischen Befunde des Lungenparenchyms nach der Injektion von Xylazin nicht ausschließlich durch Flüssigkeitsansammlungen bedingt waren.

Nur wenige allgemeine Ursachen von Atelektasen kommen für die Xylazin-induzierten Veränderungen in Frage. Eine Kollabierung der Lunge verursachender Pneumothorax hätte durch das CT diagnostiziert werden können. Das gleiche gilt für Pleuraergüsse, welche durch Komprimierung des Lungengewebes zu Atelektasen führen können. Verlegungen der luftführenden Wege führen zur Resorption der distal gelegenen Luft und folgenden zum Kollaps der Alveolen. Diese beispielsweise durch Ödemflüssigkeit bedingten Obstruktionsatelektasen können mittels qualitativer und qCT-Analyse am lebenden Tier nicht evaluiert werden. In den bisher veröffentlichten pathohistologischen Untersuchungen wurde kein Zusammenhang zwischen durch Ödemflüssigkeit obstruierten Bronchioli und distal davon auftretenden Atelektasen erarbeitet (CELLY et al. 1999a). Entsprechende pathologische Analysen fehlen bisher.

Die Beatmung mit 100% Sauerstoff kann im schlecht ventilierten Lungengewebe zu Resorptionsatelektasen führen (HEDENSTIERNA und ROTHEN 2000). Die von PAPAOGLOU und Mitarbeitern aufgestellte Theorie einer Xylazin-induzierten Bronchokonstriktion wäre als Auslöser eines solchen Mechanismus denkbar (PAPAOGLOU et al. 1994). In den bisherigen Arbeiten zu pulmonalen Veränderungen nach Applikation von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten beim Schaf wurde eine Beatmung der Versuchstiere sowohl mit 100% Sauerstoff (FiO<sub>2</sub>=1) als auch unter Raumluftbedingungen (FiO<sub>2</sub>=0,2) durchgeführt (KÄSTNER et al. 2007, KÄSTNER et al. 2006, BACON et al. 1998). Unter Nutzung beider Beatmungsregime konnte eine Xylazin-induzierte Hypoxämie beobachtet werden. In Anbetracht dessen ist die Beatmung mit 100% Sauerstoff als Kausalität der Xylazin-induzierten pulmonalen Veränderungen nicht anzunehmen, muss aber als limitierender Faktor in die Bewertung der Ergebnisse einbezogen werden. Weiterhin ist bei den stark sensitiven Schafen die maschinelle Beatmung mit 100% Sauerstoff nach Xylazinapplikation aller Wahrscheinlichkeit nach lebensnotwendig gewesen.

Die Lokalisation und Wirkung der α<sub>2</sub>-Rezeptoren an sich bieten nach bisherigem Stand der Wissenschaft keine nachvollziehbare Erklärung für die Reaktionen des Schafes auf Xylazin (siehe Punkt 2.4).

Trotz der hohen statistischen Signifikanz der erarbeiteten Aussagen lassen sich diese nicht auf jedes Schaf übertragen. Eines der Versuchstiere zeigte in keinem der Versuchsdurchgänge eine klinisch relevante Reaktion auf die Applikation von Xylazin. Methodische Fehler wie etwa eine fehlerhafte Injektion können dabei ausgeschlossen werden. Dieses Tier gehörte zwar wie die übrigen Tiere der Rasse Merinoland an, stammte aber nicht aus demselben Zuchtbetrieb. Dies lies sich aufgrund organisatorischer Schwierigkeiten nicht vermeiden. Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass die

interindividuellen Unterschiede möglicherweise auf genetischer Prädisposition beruhen. In jedem Fall muss diese These mit einer entsprechenden Studie belegt werden.

Mit Ausnahme des oben aufgeführten Einzeltieres zeigen alle Schafe auf Xylazin pulmonale Reaktionen unterschiedlicher Intensität. Durch den dreiteiligen Versuchsaufbau war es möglich, die Reaktion der Schafe auf wiederholte Xylazininjektionen zu überprüfen. Nach unseren Ergebnissen zeigten 8 Schafe in allen drei Versuchsabschnitten die gleichen starken Veränderungen. Die übrigen Tiere variieren im Ausmaß der Veränderungen unabhängig der angewandten Dosis oder Wiederholung der Injektion. Ätiologisch kann man aus diesem Schema eine allergen-ähnliche Wirkung von Xylazin beim Schaf nahezu ausschließen. In diesem Fall wären die Reaktionen je Versuchsdurchgang in gleicher oder sogar stärkerer Ausprägung zu erwarten gewesen.

Verschiedene Autoren haben bereits Ansätze möglicher kausaler Zusammenhänge untersucht (siehe Punkt 2.5.2). Grundlegend ist dabei der Nachweis, dass die pulmonalen Auswirkungen von Alpha<sub>2</sub>-Agonisten beim Schaf durch die Gabe eines Antagonisten vor oder wenige Minuten nach der Injektion die Pathologien verhindert. Nach Antagonisierung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt zwar eine Umkehr des sedativen Effektes, nicht jedoch der pulmonalen Befunde (WATERMAN et al. 1987, NOLAN et al. 1986a). Diese Berichte können durch unsere Ergebnisse bestätigt werden. Fünf Minuten nach Xylazininjektion ist bereits der größte Anteil der detektierten Veränderungen nachweisbar. Die hohe Geschwindigkeit der Reaktionen impliziert den Verdacht auf einen Einfluss der intravenösen Verabreichungsform. Die schnelle Anflutung des Medikamentes als Ursache für die beobachteten Veränderungen soll zukünftig durch den Vergleich mit einer intramuskulären Applikation überprüft werden.

Trotz des Ausmaßes der pulmonalen Befunde sind diese reversibel. Acht Wochen nach dem vorhergehenden Versuch sind in den Baseline-CT-Untersuchungen die pulmonalen Befunde weder subjektiv noch quantitativ nachweisbar.

## **5.2 Limitierende Faktoren der Methodik**

### **5.2.1 Studiendesign**

Die hier vorliegende Dissertation wurde im Rahmen der Forschungstätigkeiten der Arbeitsgruppe für Klinische und Experimentelle Veterinärnästhesie (AKEVA) erstellt. Dieser liegen umfangreiche Daten aus anderen Projekten vor, in denen Lungen von Schafen unter der auch hier genutzten Narkose mit Midazolam, Sufentanil und Propofol ohne einen

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten mittels qCT-Analyse studiert wurden. Aus den vorliegenden Daten sowie dem aktuellem Stand der Wissenschaft gibt es keinen Hinweis auf Alterationen des Lungenparenchyms durch die Anwendung von Midazolam, Sufentanil oder Propofol (siehe Punkt 5.1.4). Im Gegensatz dazu sind Xylazin-induzierte, pulmonale Reaktionen beim Schaf von mehreren Autoren beschrieben (KÄSTNER 2007, CELLY et al. 1999a, BACON et al. 1998, RAPTOPOULOS et al. 1995, NOLAN et al. 1990, EISENACH 1988). Im Rahmen der Versuchsplanung wurde aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage und mit Rücksichtnahme auf die maximal zumutbare Belastung des Einzeltieres auf eine weitere Narkose durch die Verabreichung eines Placebos verzichtet.

Letztlich ist jedes Tier nach der Vorbereitungsphase und vor Applikation von Xylazin einem Baseline-CT unterzogen worden und fungiert demnach als Eigenkontrolle. Die bereits 5 Minuten nach Xylazininjektion evaluierten Veränderungen des Lungengewebes waren in den Baseline-CT nicht nachweisbar. Es ist demnach mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die detektierten pulmonalen Reaktionen auf das verabreichte Xylazinpräparat zurück zu führen sind.

### **5.2.2 Praktische Durchführung der Experimente**

Durch die Durchführung eines Rekrutierungsmanövers vor Beginn des einzelnen Versuches konnten lagerungsbedingte Atelektasen reduziert werden. Über diese Applikation hoher PEEP- und Spitzendrücke wurden das Lungenvolumen und die Lungenbelüftung standardisiert. Basierend auf Ergebnissen aus vorangegangenen Pilotstudien, wurde das Vorhandensein solcher nicht belüfteter Lungenareale angenommen. Die Anwendung eines PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O wirkte der erneuten Bildung von Atelektasen entgegen (NEUMANN et al. 1999). Als Eigenkontrolle fungierte das Baseline-CT wenige Minuten vor Xylazingabe. Die Ergebnisse deren qCT-Analysen ergaben keine Hinweise auf lagerungsbedingte Belüftungsstörungen. Kritisch zu bewerten ist das Rekrutierungsmanöver im Hinblick auf beatmungsassoziierte Schädigungen der Lunge (PELOSI et al. 2010). Aufgrund der hohen Spitzendrücke kann es zu Überdehnungen von normalen Lungenarealen kommen. In Folge der Anwendung dieses Verfahrens sowohl in der Humanmedizin als auch in der tierexperimentellen Veterinärmedizin sind entsprechende Daten in Bezug auf die Größen der Beatmungsdrücke bekannt (SCHREITER et al. 2004, PELOSI et al. 2001). Zusätzlich verfügt einer der betreuenden Anästhesisten dieser Arbeit (Dr. med. A. Reske) über einen eigenen umfassenden Erfahrungsschatz mit dieser Beatmungstechnik (siehe auch SCHREITER et al. 2004). Letztlich ist die kurzzeitige Überblähung der Lunge die Methode der Wahl, lagerungsbedingte Atelektasen zu reduzieren (STAFFIERI et al. 2010, TUSMAN et al. 2004).

Die CT-Untersuchungen wurden zur Vermeidung von Atmungsartefakten in einem expiratorischen Atem-Stopp durchgeführt. Die für dieses Manöver notwendige Apnoe wurde durch eine entsprechende Narkosetiefe gewährleistet. Bei dennoch auftretender Spontanatmung erfolgte eine Bolusgabe des Narkotikums Propofol (20-40 mg/Tier) sowie eine Wiederholung der Untersuchung. Bei Tieren mit einer hochgradigen Hypoxämie und Hyperkapnie zeigte diese Methode nur eine ungenügende Effizienz. Ein zu hoher  $\text{PaCO}_2$  sowie eine hochgradige Hypoxämie stellen effektive Atemstimulanzien dar. Diese körpereigene Signalkaskade lies sich bei einigen Tieren medikamentös auch in hohen Dosen nicht unterdrücken. Eine Spontanatmung konnte in diesen Fällen bis auf wenige Atemzüge pro Minute reduziert, jedoch nicht vollkommen verhindert werden.

Einzig sichere Strategie zur Ausschaltung der Spontanatmung ist die Relaxierung der Versuchstiere. Periphere Muskelrelaxanzien besitzen für das Schaf in der klinischen Praxis keine Bedeutung. Entsprechend fehlen Dosierungsangaben für deren Wirkstoffe für diese Tierart (LUMB und JONES 2007, LÖSCHER et al. 2006). Experimentell werden die aufgeführten Stoffe beim Schaf hauptsächlich im Rahmen finaler Versuche eingesetzt (WEDEGÄRTNER et al. 2009, MANOACH et al. 2004, ABDI et al. 1990). Da ein Weiterleben der Versuchstiere für das hier beschriebene Versuchsvorhaben einen zentralen Stellenwert besessen hat, ist auf den Einsatz von Relaxantien verzichtet worden. Eine gering ausgeprägte Spontanatmung musste unter diesen Voraussetzungen toleriert werden. Das Auftreten von Atem-Artefakten in einer Ausprägung, die eine qCT-Analyse aufgrund einer Verwischung der Lungenstruktur unmöglich gemacht hätten, konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Die in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführte Rückenlagerung der Schafe ist für das Forschungsprojekt aus praktischen Gründen notwendig. Diese Form der Lagerung ermöglicht den uneingeschränkten Zugang zu den jeweiligen Kathetern. Ein bislang nicht erwähnter intraarterieller Femoralkatheter ist Grundlage von Messungen, die in einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit evaluiert werden. In Brustlage ist die Arteria femoralis nicht zu erreichen. Verlängerungen durch ein Schlauchsystem beeinflussen das sensible Messsystem und würden durch das Körpergewicht des Tieres in ihrer Durchgängigkeit aller Voraussicht nach gestört werden.

Die Autoren CELLY et al. (1997) haben Schafe in Sternallage nach Xylazininjektion untersucht. Auch in dieser Arbeit konnte eine Xylazin-induzierte Hypoxämie beobachtet werden. Basierend auf den Daten dieser Arbeit ist die Rückenlagerung als alleiniger Auslöser der Belüftungsstörungen unwahrscheinlich. Grundsätzlich wurden in der



vorliegenden Arbeit alle Versuchstiere in Rückenlage untersucht. Sie wurden im tierschutzrechtlich maximal vertretbaren Rahmen von 24 Stunden vor Versuchsbeginn gefastet. Während der Versuche wurde das Entweichen von Gas oder auch flüssigfestem Inhalt aus den Vormägen durch eine Schlundsonde gewährleistet. Dennoch muss aufgrund der anatomischen Gegebenheiten die Rückenlagerung der Versuchstiere als limitierender Faktor gewertet werden.

### **5.2.3 Dosierung Xylazin**

Die Dosis für die i.v. Injektion von Xylazin wird in der klinischen Literatur für das Schaf in einem Wertebereich von 0,05 bis 0,5 mg/kg angegeben (LUMB und JONES 2007, LÖSCHER et al. 2006). In den wissenschaftlichen Publikationen, die sich bisher mit den kardiopulmonalen Nebenwirkungen von Xylazin beim Schaf auseinandergesetzt haben, wurde der Alpha<sub>2</sub>-Agonist in Größenordnungen von 0,05 bis 0,3 mg/kg intravenös eingesetzt (KÄSTNER 2006).

Die in der vorgestellten Arbeit angewandten Dosierungen von Xylazin in Höhe von 0,15 und 0,3 mg/kg sind für das Schaf sowohl klinisch als auch experimentell üblich. Einen Rückschluss auf pulmonale Befunde abweichender Dosierungen lässt die vorliegende Studie allerdings nicht zu. Dieser müsste im Rahmen neuer Projekte erörtert werden.

### **5.2.4 Auswahl Narkoseführung**

Für kurz andauernde Injektionsnarkosen werden Schafe in der klinischen Praxis häufig in Kombination mit Xylazin und Ketamin narkotisiert (BYAGAGAIRE et al. 1984, FUENTES und TELLEZ 1974). Aufgrund der charakteristischen Eigenschaften von Ketamin wie eine Bronchodilatation, moderate Senkung des PaO<sub>2</sub> sowie eine schwierige Steuerung von Langzeitnarkosen wurde auf den Einsatz des Anästhetikums für das vorliegende Projekt trotz der verbreiteten klinischen Anwendung verzichtet (ARONI et al. 2009, WRIGHT 1982, WATERMAN und LIVINGSTON 1978, CORSEN et al. 1974, THURMON et al. 1973).

Sowohl nach den eigenen Erfahrungen der AKEVA als auch den Angaben in der wissenschaftlichen Literatur wurde Propofol aufgrund seiner guten Steuerbarkeit und geringer respiratorischer Interaktionen als Narkotikum der Wahl für das vorliegende Forschungsprojekt eingesetzt (UPTON et al. 2009, LIN et al. 1997, MORGAN et al. 1989). Die angewandten Dosierungen liegen dabei im Rahmen der für Schafe sowohl klinisch als

auch experimentell empfohlenen Angaben (LUMB und JONES 2007, TAYLOR 1991, WATERMAN 1988).

Limitierend in der Beurteilung der Ergebnisse ist die zumindest theoretisch mögliche Interaktion von Propofol und Xylazin. Hinweise einer solchen gibt es allerdings in der wissenschaftlichen Literatur bis dato nicht.

Da in der Literatur Xylazin-bedingte Lungenschädigungen auch unter Anwendung anderer Narkoseregime beschrieben sind, ist davon auszugehen, dass die hier detektierten Veränderungen unabhängig vom Einsatz von Propofol, Midazolam und Sufentanil entstanden (KÄSTNER 2006).

### **5.3 Ausblick**

Das hier vorliegende Projekt dient der Grundlagenforschung. Es hat einen bislang völlig neuen Aspekt im Rahmen der Xylazin-induzierten pulmonalen Veränderungen beim Schaf detektiert. Die Konsequenz sind neue Fragen, die in folgenden Forschungsarbeiten erörtert werden müssen:

- In wie weit beeinflusst die Form der Applikation von Xylazin die pulmonalen Reaktionen?
- Wie verhalten sich die atemmechanischen Parameter?
- Gibt es an der Verteilung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren in der ovinen Lunge Besonderheiten?
- Existiert eine genetische Prädisposition und wird diese vererbt?

Um wissenschaftlich konsequent zu arbeiten, muss zusätzlich eine Beeinflussung des Phänomens durch Konservierungs- oder Trägerstoffe des pharmakologischen Präparates ausgeschlossen werden.

In Anbetracht des Schweregrades der Lungenbefunde muss die Anwendung von Xylazin beim Schaf diskutiert und neu bewertet werden. Auch wenn aller Voraussicht nach nicht die Gesamtheit dieser Tierart von den Veränderungen betroffen ist, so kann doch unnötiges Leiden oder gar ein Versterben von Schafen verhindert werden. Hinzu kommt durch den Einsatz von Xylazin die Gefahr fehlerhafter Forschungsergebnisse in physiologischen und pathophysiologischen Experimenten am Schaf, wenn Xylazin zur Narkose verwendet wird. Die Problematik der Xylazin-induzierten pulmonalen Veränderungen beim Schaf ist somit in der klinischen als auch experimentellen Anwendung relevant und bedarf weiterer wissenschaftlicher Forschungsarbeit.

## 6 Zusammenfassung

Manja Koziol

### **Quantitative Untersuchungen zur Entstehung pulmonaler Reaktionen infolge Applikation des $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten Xylazin beim Schaf**

Chirurgische Tierklinik  
der Veterinärmedizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

Eingereicht im November 2010

78 Seiten, 26 Abbildungen, 15 Tabellen, 172 Literaturangaben, Anhang mit 6 Tabellen

Schlüsselwörter:

Quantitative Computertomographie, Xylazin, Lunge, Schaf, Lungenödem, Atelektase

Das Auftreten pulmonaler Belüftungsstörungen nach Injektion von Xylazin beim Schaf ist in der wissenschaftlichen Literatur an Einzeltieren beschrieben. Der dabei noch ausstehende Nachweis eines postulierten Lungenödems anhand objektiver Parameter in statistisch relevanter Anzahl wurde in der hier vorliegenden Arbeit angestrebt. Weiterhin wurden ein Einfluss der wiederholten Exposition und eine Dosisabhängigkeit überprüft. Zur Bearbeitung dieser Fragen wurden 16 weibliche Merinolandschafe dreimalig in einem Abstand von 8 Wochen untersucht. Nach Prämedikation mit Midazolam (0,25 mg/kg) und Sufentanil (0,6 µg/kg) erfolgte die Allgemeinanästhesie mit Propofol (5-10 mg/kg/h). Zu den ersten beiden Versuchsabschnitten wurde Xylazin in einer Dosis von 0,15 mg/kg, im dritten Versuchsdurchgang in Höhe von 0,3 mg/kg intravenös verabreicht. Jeweils 10 Minuten vor und 5, 15, 30 Minuten nach Applikation von Xylazin wurden computertomographische Untersuchungen durchgeführt. Mit Hilfe der quantitativen computertomographischen Analyse konnte das totale Lungengewicht, der Anteil nicht belüftetes Lungengewicht und das totale Lungenvolumen ermittelt werden. Zusätzlich wurden mittels arterieller Blutgasanalysen der arterielle Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck bestimmt.

In der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Annahme nimmt im Falle eines Lungenödems das totale Lungengewicht bei konstantem Lungenvolumen zu. Eine Zunahme des totalen Lungengewichts war in allen drei Versuchsdurchgängen statistisch signifikant nachweisbar. Im Vergleich zu den Angaben in der Literatur wurden dabei jedoch keine Zunahmen in Höhe eines klinisch relevanten Lungenödems erreicht. Unerwartet konnte zusätzlich ein signifikanter Rückgang des totalen Lungenvolumens detektiert werden. Weiterhin waren bereits 5 Minuten nach Xylazininjektion bis zu einem Drittel des totalen Lungengewichts nicht belüftet. Diese pulmonalen Belüftungsstörungen nach Applikation von Xylazin beim Schaf wurden aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ausschließlich der Entstehung eines Lungenödems zugeordnet. Die detektierte Reduktion des totalen Lungenvolumens bei konstanter Beatmung kann nur durch Atelektasen begründet werden. Entsprechend dem Ausmaß der detektierten pulmonalen Reaktionen nach Xylazingabe wurden eine schwere Hypoxämie sowie eine Hyperkapnie festgestellt. Durch die mehrfache Exposition von Xylazin erfolgte der Nachweis der Wiederholbarkeit dieser Ergebnisse. Eine Dosisabhängigkeit des Ausprägungsgrades der pulmonalen Befunde hingegen konnte nicht statistisch signifikant bestätigt werden.

Anhand der hier vorliegenden Ergebnisse muss die Ätiologie der pulmonalen Veränderungen nach Injektion von Xylazin beim Schaf neu durchdacht und in weiteren Studien verfolgt werden. Einflussfaktoren wie die Form der Applikation oder eine genetische Prädisposition gilt es in Zukunft zu analysieren. Neben der klinischen Anwendung von Xylazin sind die erarbeiteten Resultate relevant für humanmedizinische Fragestellungen in der Pulmologie. Dort sollte in der häufigen Verwendung des Schafes als Tiermodell in Hinblick auf mögliche Interaktionen mit den experimentellen Ergebnissen auf die Applikation von Xylazin verzichtet werden.

## 7 Summary

Manja Koziol

### **Quantitative research on the development of pulmonary reactions in sheep resulting from administration of the $\alpha_2$ -receptoragonist xylazine**

Large Animal Clinic for Surgery  
Faculty of Veterinary Medicine  
University of Leipzig

Submitted in November 2010

78 pages, 26 images, 15 tables, 172 references, appendix with 6 tables

Keywords: quantitative computed tomography, xylazine, lungs, sheep, pulmonary oedema, atelectasis

The development of pulmonary oedema in sheep after injection of xylazine is widely discussed in the literature, but all observations so far are based on single individuals.

The aim of this study was therefore to investigate the missing evidence of this phenomenon on the basis of test series that provides objective parameters and statistically significant information. Furthermore, the study examines both the impact of repeated applications and the dosage dependence. In order to answer these questions, 16 female Merinoland sheep were treated three times with an intervals of 8 weeks between each experiment. After premedication with midazolam (0,25 mg/kg) and sufentanil (0,6  $\mu$ g/kg), the general anaesthesia was maintained using propofol (5-10 mg/kg/h). During the first two test series xylazine was given intravenously at a dosage of 0,15 mg/kg. For the third test series the dose was doubled to 0,3 mg/kg i.v.. During every test run, computed tomography (CT) analysis were made 10 minutes before, and 5, 15 as well as 30 minutes after injection of the alpha-2 agonist. By means of quantitative computed tomography analysis, the complete weight and volume of the lung, as well as the portion of non-aerated lung tissue was determined. Additionally, the arterial partial pressure of oxygen and carbon dioxide was evaluated using blood gas analysis.

One assumption of this study was that in case of the occurrence of a pulmonary oedema the total lung weight increases at constant lung volume.

This phenomenon was clearly proven in all three test runs. However, the increased total lung weight did not reach values of clinically relevant pulmonary oedema as described in literature data.

Against our expectations a significant reduction of the total lung volume was detected. Already five minutes after xylazine injection up to one third of the lung tissue was not aerated. Given their rapid development these results have been assigned to atelectasis formation. According to the degree of the observed pulmonary reactions after administration of xylazine severe hypoxaemia and hypercapnia have been detected as expected. By means of multiple expositions these results were repeatedly demonstrated. However, a xylazine dosage dependence for the degree of the pulmonary findings could not be demonstrated with statistical significance. Based on the presented research the etiology of pulmonary changes after xylazine administration in sheep needs to be carefully reviewed and follow-up research projects need to be performed. Influencing factors like the mode of administration or the genetic predisposition need to be further investigated. In addition to the clinical use of xylazine in sheep the results presented in this work are also relevant for pulmology research in human medicine. Sheep are commonly used in human medicine research as animal model. Regarding the outcome of this study it is highly recommended to avoid xylazine administration of xylazine, which could negatively influence research results.

## 8 Literaturverzeichnis

Abdi S, Evans MJ, Cox RA, Lubbesmeyer H, Herndon DN, Traber DL. Inhalation injury to tracheal epithelium in an ovine model of cotton smoke exposure. Early phase (30 minutes). *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:1436-9.

Ahmed T, Oliver W Jr, Frank BL, Robinson MJ, Wanner A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious sheep: role of mast cell degranulation. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:291-7.

Ahmed T, Oliver W Jr, Wanner A. Variability of hypoxic pulmonary vasoconstriction in sheep. Role of prostaglandins. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:59-62.

Alef M, Oechtering G. Anästhesie. In: Horzinek CM, Schmidt V, Lutz H (Hrsg). *Krankheiten der Katze.* 3. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2003. p. 615-48.

Al-Sobayil FA, Ahmed AF, Al-Wabel NA, Al-Thonayian AA, Al-Rogibah FA, Al-Fuaim AH, Al-Obaid AO, Al-Muzaini AM. The use of xylazine, ketamine, and isoflurane for induction and maintenance of anesthesia in ostriches (*Struthio camelus*). *J Avian Med Surg.* 2009;23:101-7.

Amery A, Bossaert H, Deruyttere M, Verstreken G. A new antihypertensive drug: clonidine or Catapressan. *Acta Clin Belg.* 1969;24:334-55.

Amouzadeh HR, Sangiah S, Qualls CW Jr, Cowell RL, Mauromoustakos A. Xylazine-induced pulmonary edema in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991;108:417-27.

Amouzadeh HR, Qualls CW Jr, Wyckoff JH 3rd, Dzata GK, Sangiah S, Mauromoustakos A, Stein LE. Biochemical and morphological alterations in xylazine-induced pulmonary edema. *Toxicol Pathol.* 1993;21:562-71.

Antonaccio MJ, Robson RD, Kerwin L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol.* 1973;23:311-6.

Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:957-64.

Aziz MA, Carlyle SS. Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1978;25:173-80.

Bacon PJ, Jones JG, Taylor P. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. *Res Vet Sci.* 1998;65:71–5.

Badino P, Odore R, Re G. Are so many adrenergic subtypes really present in domestic animal tissue? A pharmacological perspective. *The Veterinary Journal.* 2005;170:163-74.

Benson GJ, Thurmon JC. Intravenous anesthesia. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1990;6:513-28.

Berrington de González A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;14:169:2071-7.

Blaze CA, Holland RE, Grant AL. Gas exchange during xylazine-ketamine anesthesia in neonatal calves. *Vet Surg.* 1988;17:155-9.

Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:268-78.



Bouchenafa O, Livingston A. Autoradiographic localisation of  $\alpha_2$  adrenoceptor binding sites in the spinal cord of the sheep. *Res Vet Sci.* 1987;42:382-6.

Bouljihad M, Leipold HW. An ultrastructural study of pulmonary bronchiolar and alveolar epithelium in sheep. *J Vet Med A.* 1994;41:573-86.

Braun U, Gansohr B, Haessig M. Ultrasonographic evaluation of reticular motility in cows after administration of atropine, scopolamine and xylazine. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002 ;49:299-302.

Brown JR. Use of Xylazine in cattle. *Mod Vet Pract.* 1986;67:125-6.

Brunson DB, Majors LJ. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. *Am J Vet Res.* 1987;48:1087-91.

Bueno AC, Cornick-Seahorn J, Seahorn TL, Hosgood G, Moore RM. Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. *Am J Vet Res.* 1999;60:1371-6.

Byagagaire SD, Mbiuki SM. Duration of analgesia in sheep under xylazine/ketamine anaesthesia. *Vet Rec.* 1984;114:15-6.

Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:64-9.

Cattet MR, Caulkett NA, Lunn NJ. Anesthesia of polar bears using xylazine-zolazepam-tiletamine or zolazepam-tiletamine. *J Wildl Dis.* 2003;39:655-64.

Caulkett NA, Cattet MR, Cantwell S, Cool N, Olsen W. Anesthesia of wood bison with medetomidine-zolazepam/tiletamine and xylazine-zolazepam/tiletamine combinations. *Can Vet J.* 2000;41:49-53.

Caulkett NA, Cribb PH, Haigh JC. Comparative cardiopulmonary effects of carfentanil-xylazine and medetomidine-ketamine used for immobilization of mule deer and mule deer/white-tailed deer hybrids. *Can J Vet Res.* 2000;64:64-8.

Celly CS, Atwal OS, McDonell WN. Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha2-adrenergic receptor agonists. *Am J Vet Res.* 1999a; 60:154–61.

Celly CS, McDonell WN, Black WD. Cardiopulmonary effects of the alpha2 adrenoceptor agonists medetomidine and ST-91 in anesthetized sheep. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999b;289:712–20.

Celly CS, McDonell WN, Young SS, Black WD. The comparative hypoxaemic effect of four alpha 2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 1997;20:464-71.

Chamorro C, Romera MA; Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Control strategies for difficult sedation. *Med Intensiva.* 2008;32:31-7.

Chittick E, Horne W, Wolfe B, Sladky K, Loomis M. Cardiopulmonary assessment of medetomidine, ketamine, and butorphanol anesthesia in captive Thomson's gazelles (*Gazella thomsoni*). *J Zoo Wildl Med.* 2001;32:168-75.

Clarke KW, Hall LW. "Xylazine"--a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec.* 1969;85:512-7.

Corssen G, Little SC, Tavakoli M. Ketamine and epilepsy. *Anesth Analg.* 1974;53:319-35.

Coull, JT. Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging.* 1994; 5:116-26.

Coxson HO, Mayo JR, Behzad H, Moore BJ, Verburgt LM, Staples CA, Paré PD, Hogg JC. Measurement of lung expansion with computed tomography and comparison with quantitative histology. *J Appl Physiol.* 1995;79:1525-30.

Crassous PA, Denis C, Paris H, Sénard JM. Interest of alpha2-adrenergic agonists and antagonists in clinical practice: background, facts and perspectives. *Curr Top Med Chem.* 2007;7:187-94.

Cruz ML, Luna SP, de Castro GB, Massone F, Rosa AL. A preliminary trial comparison of several anaesthetic techniques in cats. *Can Vet J.* 2000;41:481-5.

Cullen LK. Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully. *Aust Vet J.* 1999;77:722-3.

De Moor A., Desmet P. Effect of Rompun® on acid-base-equilibrium and arterial O<sub>2</sub> pressure in cattle. *Vet Med Rev.* 1971;47:163-69.

Docherty JR. Subtypes of functional  $\alpha_1$  - and  $\alpha_2$ - adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1998;361:1-15.

Doherty TJ, Pascoe PJ, McDonell WN, Monteith G. Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent sheep. *Can J Vet Res.* 1986;50:517-21.

Eisenach JG. Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral alpha 2 adrenergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;244:247–52.

Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:159-67.

Engelhardt W, Breves G (Hrsg). *Physiologie der Haustiere.* 1. Aufl. Stuttgart: Enke; 2000.

England GC, Clarke KW, Goossens L. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther.* 1992;15:194-201.

Enkhbaatar P, Cox RA, Traber LD, Westphal M, Aimalohi E, Morita N, Prough DS, Herndon DN, Traber DL. Aerosolized anticoagulants ameliorate acute lung injury in sheep after exposure to burn and smoke inhalation. *Crit Care Med*. 2007;35:2805-10.

Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2005;294:2889-96.

Fernández-Morán J, Palomeque J, Peinado VI. Medetomidine/tiletamine/zolazepam and xylazine/tiletamine/zolazepam combinations for immobilization of fallow deer (*Cervus dama*). *J Zoo Wildl Med*. 2000;31:62-4.

Fischer MT, Miller RE, Houston EW. Serial tranquilization of a reticulated giraffe (*Giraffa camelopardalis reticulata*) using xylazine. *J Zoo Wildl Med*. 1997;28:182-4.

Fuentes VO, Tellez E. Ketamine dissociative analgesia in the cow. *Vet Rec*. 1974;94:482.

Galka ME, Aguilar JM, Quevedo MA, Santisteban JM, Gómez-Villamandos RJ. Alpha-2 agonist dissociative anesthetic combinations in fallow deer (*Cervus dama*). *J Zoo Wildl Med*. 1999;30:451-3.

Ganter M. Anesthesia and zootechnical interference in goats. *Tierarztl Prax*. 1992;20:145-8.

Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1701-11.

Gomez de Segura IA, Tendillo FJ, Mascias A, Santos M, Castillo-Olivares JL & Steffey EP. Actions of xylazine in young swine. *Am J Vet Res*. 1997;58:99-102.

Grant C, Upton RN. Comparison of the analgesic effects of xylazine in sheep via three different administration routes. *Aust Vet J*. 2004;82:304-7.

Grant C, Summersides GE, Kuchel TR. A xylazine infusion regimen to provide analgesia in sheep. *Lab Anim.* 2001;35:277-81.

Groenendyk J, Hall LW. Unusual reaction following overdose of xylazine in a mare. *Vet Rec.* 1989;124:511.

Gross ME. Tranquilizers,  $\alpha$ 2-Adrenergic Agonists and Related Agents. In: HR Adams (Hrsg). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8. Aufl. Ames (USA): Iowa State University Press; 2001. p. 299-342.

Grover RF, Vogel JH, Averill KH, Blount SG Jr. Pulmonary hypertension. Individual and species variability relative to vascular reactivity. *Am Heart J.* 1963;66:1-3.

Guard CL, Schwark WS. Influence of yohimbine on xylazine-induced depression of central nervous, gastrointestinal and cardiovascular function in the calf. *Cornell Vet.* 1984;74:312-21.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Anaesthesia of cattle. In: Hall LW, Clarke KW, Trim CM (Hrsg). *Veterinary Anaesthesia*, 10. Aufl. London (UK): WB Saunders; 2001. p. 315-39.

Haskins SC. Monitoring anesthetized patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, (Hrsg). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. Aufl. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 533-58.

Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009;40:420-5.

Hedenstierna G, Rothen HU. Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput.* 2000;16:329-35.

Hikasa Y, Takase K, Ogasawara S. Evidence for the involvement of alpha 2-adrenoceptors in the emetic action of xylazine in cats. *Am J Vet Res.* 1989;50:1348-51.

Hopkins TJ. The clinical pharmacology of xylazine in cattle. *Aust Vet J.* 1972;48:109-12.

Hsu WH, Schaffer DD, Hanson CE. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. *J Am Vet Med Assoc.* 1987;190:423-6.

Hubbell J. Horses. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, (Hrsg). *Lumb & Jones`Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 4. Aufl. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 717-24.

Hubmayr RD. Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1647-53.

James SB, Cook RA, Raphael BL, Stetter MD, Kalk P, MacLaughlin K, Calle PP. Immobilization of babirusa (*Babirusa babirusa*) with xylazine and tiletamine/zolazepam and reversal with yohimbine and flumazenil. *J Zoo Wildl Med.* 1999;30:521-5.

Johansson MJ, Wiklund A, Flatebø T, Nicolaysen A, Nicolaysen G, Walther S. Positive end-expiratory pressure affects regional redistribution of ventilation differently in prone and supine sheep. *Crit Care Med.* 2004;32:2039-44.

Jones RS. A review of tranquillisation and sedation in large animals. *Vet Rec.* 1972;90:613-7.

Kalender WA. CT: the unexpected evolution of an imaging modality. *Eur Radiol.* 2005;15 Suppl 4:D21-4.

Kang H, Zhang YF, Jiao FY, Guo XY, Gao XM. Efficacy of clonidine transdermal patch for treatment of Tourette's syndrome in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009;11:537-9.

Kästner SB. A2-agonists in sheep: a review. *Vet Anaesth Analg.* 2006;33:79-96.

Kästner S, Ohlerth S, Pospischil A, Boller J, Huhtinen M. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. *Res Vet Sci.* 2007;83:217-26.

Kerr CL, Bouré LP, Pearce SG, McDonell WN. Cardiopulmonary effects of diazepam-ketamine-isoflurane or xylazine-ketamine-isoflurane during abdominal surgery in foals. *Am J Vet Res.* 2009;70:574-80.

Kerr DD, Jones EW, Huggins K, Edwards WC. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *Am J Vet Res.* 1972;33:525-32.

Klide AM, Calderwood HW & Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res.* 1975;36:931-5.

Knight AP. Xylazine. *J Am Vet Med Assoc.* 1980;176:454-5.

Kuzkov VV, Suborov EV, Kirov MY, Kuklin VN, Sobhkhez M, Johnsen S, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water after pneumonectomy and one-lung ventilation in sheep. *Crit Care Med.* 2007; 35:1550-9.

Lizarraga I, Chambers JP, Johnson CB. Prevention of N-methyl-D-aspartate-induced mechanical nociception by intrathecal administration of ketoprofen and ketamine in sheep. *Anesth Analg.* 2008;107:2061-7.

LeBlanc PH. Chemical restraint for surgery in the standing horse. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1991;7:521-33.

Liebich HG. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. 3.Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer; 1999.

Lin HC, Purohit RC, Powe TA. Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane. *Vet Surg.* 1997;26:247-52.

Löscher W, Ungemach FR, Kroker R. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7.Aufl.Stuttgart: Parey; 2007.

Lu Q, Zhang M, Girardi C, Bouhemad B, Kesecioglu J, Rouby JJ. Computed tomography assessment of exogenous surfactant-induced lung reaeration in patients with acute lung injury. Crit Care. 2010;15:14:R135. [Epub ahead of print]

Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. Intensive Care Med. 2004;30:119-26.

MacKinnon AC, Spedding M, Brown CM.  $\alpha 2$  – Adrenoceptors: more subtypes but fewer functional differences. Trends Pharmacol Sci. 1994;15:119-23.

Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ; CT Scan ARDS Study Group. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1444-50.

Manoach S, Corinaldi C, Paladino L, Schulze R, Charchafli J, Lewin J, Glatter R, Scharf B, Sinert R. Percutaneous transcricoid jet ventilation compared with surgical cricothyroidotomy in a sheep airway salvage model. Resuscitation. 2004;62:79-87.

Martynowicz MA, Minor TA, Walters BJ, Hubmayr RD. Regional expansion of oleic acid-injured lungs. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:250-8.

Maugeri S, Ferrè JP, Intorre L, Soldani G. Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. J Vet Pharmacol Ther. 1994;17:148-54.

Mitchell B, Williams JB. Respiratory function changes in sheep associated with lying in lateral recumbency and with sedation by xylazine. Proceedings of the Association of Veterinary Anesthesia of Great Britain and Ireland. 1977; pp. 30–6.



Mohamadnia AR, Hughes G, Clarke KW. Maintenance of anaesthesia in sheep with isoflurane, desflurane or sevoflurane. *Vet Rec.* 2008 ;163:210-5.

Monteiro ER, Figueroa CD, Choma JC, Campagnol D, Bettini CM. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35:519-27.

Morgan DW, Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec.* 1989;124:31-3.

Muir WW, Robertson JT. Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. *Am J Vet Res.* 1985;46:2081-4.

Muir WW, Skarda RT, Sheehan W. Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. *Am J Vet Res.* 1979;40:1518-22.

Mull RT. Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143:1101-4.

Musch G, Bellani G, Vidal Melo MF, Harris RS, Winkler T, Schroeder T, Venegas JG. Relation between shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit CareMed.* 2008;177:292-300.

Nakagawa R, Koizumi T, Ono K, Tsushima K, Yoshikawa S, Kubo K, Otagiri T. Cardiovascular responses to high-frequency oscillatory ventilation during acute lung injury in sheep. *J Anesth.* 2007;21:340-7.

Navarro JA, Friedman JR. A clinical evaluation of xylazine and ketamine HCL for cesarean section in the dog. *Vet Med Small Anim Clin.* 1975;70:1075-9.

Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the

presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:295-301.

Newkirk HL & Miles DG. Xylazine as a sedative-analgesic for dogs and cats. *Mod Vet Pract.* 1974;55:677-8.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II. Eingeweide.* 8.Aufl. Berlin: Parey; 1999.

Nolan AM, Callingham BA, Evans RJ. Effects of aspirin on xylazine-induced hypoxaemia in sheep. *Res Vet Sci.* 1990;48:386–8.

Nolan A, Livingston A, Waterman A. The effects of  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1986a;9:157–63.

Oda SG, Yamato RJ, Fedullo JD, Leomil Neto M, Larsson MH. Standardization of some electrocardiographic parameters of captive leopard cats (*Leopardus tigrinus*). *J Zoo Wildl Med.* 2009;40:414-20.

Papazoglou L, Raptopoulos D, Kokolis N. Increased airway pressure in response to xylazine is inhibited by both atipamezole and atropine in sheep. *J Vet Med A.* 1994;41:568–72.

Patroniti N, Bellani G, Manfio A, Maggioni E, Giuffrida A, Foti G, Pesenti A. Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative CT scan. *Intensive Care Med.* 2004;30:282-9.

Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PR. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2010;14:210. Epub 2010 Mar 9.

Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 1;164:122-30.

Perez R, Garcia M, Arias P, Gallardo M, Valenzuela S, Rudolph MI. Inhibition of xylazine induced uterine contractility by clenbuterol and nifedipine. *Res Vet Sci.* 1997;63:73-6.

Philippsen C. Charakterisierung zentralnervöser Einflüsse von  $\alpha_2$ -adrenergen Agonisten und Antagonisten [Dissertation rer. nat.]. Trier: Univ.Trier; 2006

Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2009;111:406-15.

Poncin Y, Sukhodolsky DG, McGuire J, Scahill L. Drug and non-drug treatments of children with ADHD and tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16:78-88.

Quintel M, Pelosi P, Caironi P, Meinhardt JP, Luecke T, Herrmann P, Taccone P, Rylander C, Valenza F, Carlesso E, Gattinoni L. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:534-41.

Raffe MR, Carpenter RE. Anesthetic management of cesarean section patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, (Hrsg). *Lumb & Jones`Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 4. Aufl. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 955-67.

Raptopoulos D, Weaver BM, Papanastassopoulou M, Staddon GE, Parkinson TJ. The effect of xylazine on plasma thromboxane B2 concentration in sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 1995;18:438-41.

Read MR. A review of  $\alpha_2$  adrenoreceptor agonists and the development of hypoxemia in domestic and wild ruminants. *J Zoo Wildl Med.* 2003;34:134-8.

Read MR, Caulkett NA, Symington A, Shury TK. Treatment of hypoxemia during xylazine-tiletamine-zolazepam immobilization of wapiti. *Can Vet J.* 2001;42:861-4.

Reske AW, Seiwerts M. Qualitative und quantitative CT-Analysen beim akuten Lungenversagen. Radiologe. 2009;49:687-97.

Rings DM, Muir WW. Cardiopulmonary effects of intramuscular xylazine-ketamine in calves. Can J Comp Med. 1982;46:386-9.

Robertson SA. Sedation and General Anesthesia of Foals. In: Robinson NE (Hrsg.). Current Therapy in Equine Medicine. 5. Aufl. St. Louis (USA): Saunders; 2003. p. 687-91.

Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. Crit Care Med. 2003;31:285–95.

Ruckebusch Y. Pharmacology of reticulo-ruminal motor function. J Vet Pharmacol Ther. 1983;6:245-72.

Salonen JS, Vähä-Vahe T, Vainio O, Vakkuri O. Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. J Vet Pharmacol Ther. 1989;12:65-72.

Scahill L. Alpha-2 adrenergic agonists in children with inattention, hyperactivity and impulsiveness CNS Drugs. 2009;23 Suppl 1:43-9. doi: 10.2165/00023210-200923000-00006.

Schmidt H (Hrsg), Estler CJ. Pharmakologie und Toxikologie für Studium und Praxis. 6.Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2007.

Schreiter D, Reske A, Stichert B, Seiwerts M, Böhm SH, Kloeppel R, Josten C. Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. Crit Care Med. 2004;32:968-75.

Schwartz DD, Clark TP. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. J Vet Pharmacol Ther. 1998;21:107-11.

Schwartz DD, Jones WG, Hedden KP, Clark TP. Molecular and pharmacological characterization of the canine brainstem alpha-2A adrenergic receptor. *J Vet Pharmacol Ther.* 1999 ;22:380-6.

Shokry M, Morad HM, Khalil IA. Studies on the effect of Rompun in sheep. *Vet Med Rev* 1976;2: 237–43.

Staffieri F, Driessen B, Monte VD, Grasso S, Crovace A. Effects of positive end-expiratory pressure on anesthesia-induced atelectasis and gas exchange in anesthetized and mechanically ventilated sheep. *Am J Vet Res.* 2010;71:867-74.

Steffey EP. Some characteristics of ruminants and swine that complicate management of general anesthesia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1986;2:507-16.

Steffey EP, Dunlop CI, Farver TB, Woliner MJ, Schultz LJ. Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses. *Am J Vet Res.* 1987;48:7-12.

Steffey EP, Kelly AB, Farver TB, Woliner MJ. Cardiovascular and respiratory effects of acetylpromazine and xylazine on halothane-anesthetized horses. *J Vet Pharmacol Ther.* 1985;8:290-302.

Storms TN, Schumacher J, Zagaya N, Osborn DA, Miller KV, Ramsay EC. Determination and evaluation of an optimal dosage of carfentanil and xylazine for the immobilization of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Wildl Dis.* 2005;41:559-68.

Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, Reske A, Magnusson A, Hedenstierna G. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med.* 2007;35:214-21.

Tranquilli WJ. Techniques of inhalation anesthesia in ruminants and swine. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1986;2:593-619.

Talke PO, Traber DL, Richardson CA, Harper DD, Traber LD. The effect of alpha(2) agonist-induced sedation and its reversal with an alpha(2) antagonist on organ blood flow in sheep. *Anesth Analg*. 2000;90:1060-6.

Taylor PM. Anaesthesia in sheep and goats. In *Pract*. 1991;13:31-6.

Thompson JR, Kersting KW, Hsu WH. Antagonistic effect of atipamezole on xylazine-induced sedation, bradycardia, and ruminal atony in calves. *Am J Vet Res*. 1991;52:1265-8.

Thurmon JC, Kumar A, Link RP. Evaluation of ketamine hydrochloride as an anesthetic in sheep. *J Am Vet Med Assoc*. 1973;162:293-7.

Thurmon JC, Nelson DR, Hartsfield SM, Rumore CA. Effects of xylazine hydrochloride on urine in cattle. *Aust Vet J*. 1978;54:178-80.

Törneke K, Bergström U, Neil A. Interactions of xylazine and detomidine with alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in brain tissue from cattle, swine and rats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2003;26:205-11.

Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ & Davis LE. Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine (ADE) following xylazine administration to halothane-anesthetized dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 1986;9:198-203.

Tusman G, Böhm SH, Suarez-Sipmann F, Turchetto E. Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia. *Can J Anaesth*. 2004 Aug-Sep;51(7):723-7.

Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82:8-13.

Upton RN, Martinez AM, Grant C. Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep. *Br J Anaesth*. 2009;103:848-57.

Van Miert A.S.J.P.A.M. A horse is not a large rat: getting toxicology into perspective. *The Veterinary Journal*. 2001;161:222–3.

Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand*. 1946;12:301-20.

Waerhaug K, Kuzkov VV, Kuklin VN, Mortensen R, Nordhus KC, Kirov MY, Bjertnaes LJ. Inhaled aerosolised recombinant human activated protein C ameliorates endotoxin-induced lung injury in anaesthetised sheep. *Crit Care*. 2009;13:R51.

Waterman A, Livingston A. Some physiological effects of ketamine in sheep. *Res Vet Sci*. 1978;25:225-33.

Waterman AE, Nolan A, Livingston A. Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by alpha 2-adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep. *Vet Rec*. 1987;121:105-7.

Wedegärtner U, Popovych S, Yamamura J, Kooijman H, Adam G. DeltaR2\* in fetal sheep brains during hypoxia: MR imaging at 3.0 T versus that at 1.5 T. *Radiology*. 2009;252:394-400.

Wettstein D, Moens Y, Jaegglin-Schmucker N, Böhm SH, Rothen HU, Mosing M, Kästner SB, Schatzmann U. Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies. *Am J Vet Res*. 2006;67:152-9.

Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS Drugs*. 2009;23 Suppl 1:21-31. doi: 10.2165/00023210-200923000-00004.

Wright M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*. 1982;180:1462-71.

Yasuhara K, Kobayashi H, Shimamura Y, Koujitani T, Onodera H, Takagi H, Hirose M, Mitsumori K. Toxicity and blood concentrations of xylazine and its metabolite, 2,6-dimethylaniline, in rats after single or continuous oral administrations. *J Toxicol Sci.* 2000;25:105-13.

Yates WD. Clinical uses of xylazine. A new drug for old problems. *Vet Med Small Anim Clin.* 1973;68: 483-6.

Zhong H, Minneman PK.  $\alpha$ 1-Adrenoceptor subtypes. *European Journal of Pharmacology.* 1999;375: 261– 76.

Zullian C, Menozzi A, Pozzoli C, Poli E, Bertini S. Effects of alpha(2)-adrenergic drugs on small intestinal motility in the horse: An in vitro study. *Vet J.* 2010 Jan 19. [Epub ahead of print]



## 9 Anhang

**Tab. I:** Absolutwerte der Primärparameter und Blutgase je Schaf, Versuchsabschnitt und Messzeitpunkt

Schaf	Versuch	Zeit (min)	M <sub>total</sub> (g)	%M <sub>non</sub>	V <sub>total</sub> (ml)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
1	LoD1	Baseline	974	8	2922	525	51
2	LoD1	Baseline	880	2	3135	407	46
3	LoD1	Baseline	984	3	4178	442	51
4	LoD1	Baseline	1008	12	3742	373	50
5	LoD1	Baseline	908	4	2376	375	46
6	LoD1	Baseline	718	2	2425	460	46
7	LoD1	Baseline	830	2	3309	569	52
8	LoD1	Baseline	897	2	3834	506	54
9	LoD1	Baseline	937	2	3794	524	46
10	LoD1	Baseline	856	2	3478	545	53
11	LoD1	Baseline	870	2	3131	457	56
12	LoD1	Baseline	899	2	3513	454	43
13	LoD1	Baseline	887	3	2998	434	39
14	LoD1	Baseline	874	2	3301	405	48
15	LoD1	Baseline	831	2	2781	464	45
16	LoD1	Baseline	1030	2	3944	480	43
1	LoD1	5' nach Xylazin	1031	32	2527	309	66
2	LoD1	5' nach Xylazin	894	9	2841	270	60
3	LoD1	5' nach Xylazin	1019	37	3064	55	68
4	LoD1	5' nach Xylazin	1002	27	2980	202	64
5	LoD1	5' nach Xylazin	943	10	3188	223	58
6	LoD1	5' nach Xylazin	773	30	2061	283	57
7	LoD1	5' nach Xylazin	846	4	3131	269	65
8	LoD1	5' nach Xylazin	931	7	3364	443	64
9	LoD1	5' nach Xylazin	960	26	2940	217	64
10	LoD1	5' nach Xylazin	894	17	2917	308	69
11	LoD1	5' nach Xylazin	922	8	2724	407	58
12	LoD1	5' nach Xylazin	977	22	2756	295	54
13	LoD1	5' nach Xylazin	907	31	2354	145	54
14	LoD1	5' nach Xylazin	894	22	2665	323	64
15	LoD1	5' nach Xylazin	874	21	2543	66	54
16	LoD1	5' nach Xylazin	1065	2	3824	469	51

LoD1=low dose 1; Baseline=10 Minuten vor Xylazininjektion; M<sub>total</sub>=totales Lungengewicht; %M<sub>non</sub>=Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewicht; V<sub>total</sub>=totales Lungenvolumen; PaO<sub>2</sub>=Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub>=Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; g=Gramm; ml=Milliliter; mmHg=Millimeter Quecksilbersäule

Schaf	Versuch	Zeit (min)	M <sub>total</sub> (g)	%M <sub>non</sub>	V <sub>total</sub> (ml)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
1	LoD1	15' nach Xylazin	1059	39	2562	44	86
2	LoD1	15' nach Xylazin	903	9	2894	298	60
3	LoD1	15' nach Xylazin	1047	35	3237	37	76
4	LoD1	15' nach Xylazin	1015	34	3043	56	57
5	LoD1	15' nach Xylazin	953	8	3303	151	61
6	LoD1	15' nach Xylazin	787	20	2228	42	55
7	LoD1	15' nach Xylazin	845	4	3252	342	62
8	LoD1	15' nach Xylazin	948	8	3478	289	69
9	LoD1	15' nach Xylazin	980	33	3018	33	65
10	LoD1	15' nach Xylazin	882	19	2865	75	71
11	LoD1	15' nach Xylazin	939	13	2784	210	61
12	LoD1	15' nach Xylazin	983	30	2804	38	51
13	LoD1	15' nach Xylazin	925	33	2440	36	54
14	LoD1	15' nach Xylazin	907	20	2727	78	63
15	LoD1	15' nach Xylazin	841	14	2482	71	51
16	LoD1	15' nach Xylazin	1073	3	3853	463	53
1	LoD1	30' nach Xylazin	1110	37	2756	43	86
2	LoD1	30' nach Xylazin	908	10	2900	335	60
3	LoD1	30' nach Xylazin	1096	23	3651	51	67
4	LoD1	30' nach Xylazin	1043	33	3276	62	55
5	LoD1	30' nach Xylazin	959	8	3378	287	56
6	LoD1	30' nach Xylazin	784	20	2261	146	56
7	LoD1	30' nach Xylazin	847	4	3246	369	63
8	LoD1	30' nach Xylazin	947	8	3455	325	68
9	LoD1	30' nach Xylazin	978	30	3182	36	62
10	LoD1	30' nach Xylazin	886	17	2959	105	74
11	LoD1	30' nach Xylazin	983	14	2863	251	57
12	LoD1	30' nach Xylazin	983	27	2849	60	52
13	LoD1	30' nach Xylazin	950	32	2571	57	55
14	LoD1	30' nach Xylazin	918	20	2787	166	59
15	LoD1	30' nach Xylazin	844	11	2541	208	50
16	LoD1	30' nach Xylazin	1083	3	3903	436	55
1	LoD2	Baseline	820	2	3638	448	42
2	LoD2	Baseline	809	2	3246	368	45
3	LoD2	Baseline	1020	2	4305	479	43
4	LoD2	Baseline	887	2	3531	494	46
5	LoD2	Baseline	974	2	4058	490	44
6	LoD2	Baseline	660	3	2644	425	43
7	LoD2	Baseline	765	1	3336	399	41
8	LoD2	Baseline	864	2	3006	443	49
9	LoD2	Baseline	1120	5	4252	442	42
10	LoD2	Baseline	1157	4	3840	483	42
11	LoD2	Baseline	826	2	3549	421	53
12	LoD2	Baseline	872	2	3910	494	42
13	LoD2	Baseline	795	2	3441	480	40
14	LoD2	Baseline	892	2	3490	450	42
15	LoD2	Baseline	786	2	3234	505	41
16	LoD2	Baseline	824	2	3743	482	42

LoD1=low dose 1; LoD2=low dose 2; Baseline=10 Minuten vor Xylazininjektion; M<sub>total</sub>=totales Lungengewicht; %M<sub>non</sub>=Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewicht; V<sub>total</sub>=totales Lungenvolumen; PaO<sub>2</sub>=Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub>=Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; g=Gramm; ml=Milliliter; mmHg=Millimeter Quecksilbersäule; grau unterlegte Felder=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im Baseline-CT

Schaf	Versuch	Zeit (min)	M <sub>total</sub> (g)	%M <sub>non</sub>	V <sub>total</sub> (ml)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
1	LoD2	5' nach Xylazin	865	6	3113	346	59
2	LoD2	5' nach Xylazin	821	3	2908	350	55
3	LoD2	5' nach Xylazin	1062	21	3475	197	62
4	LoD2	5' nach Xylazin	897	23	2670	326	58
5	LoD2	5' nach Xylazin	983	5	3640	374	52
6	LoD2	5' nach Xylazin	692	27	2193	123	59
7	LoD2	5' nach Xylazin	789	5	2951	325	52
8	LoD2	5' nach Xylazin	882	28	2604	80	59
9	LoD2	5' nach Xylazin	1170	35	3393	71	56
10	LoD2	5' nach Xylazin	1246	16	3419	227	55
11	LoD2	5' nach Xylazin	854	2	3269	418	58
12	LoD2	5' nach Xylazin	919	11	3212	209	55
13	LoD2	5' nach Xylazin	810	19	2787	77	56
14	LoD2	5' nach Xylazin	903	15	2949	350	54
15	LoD2	5' nach Xylazin	808	7	2838	356	50
16	LoD2	5' nach Xylazin	850	1	3596	487	49
1	LoD2	15' nach Xylazin	921	11	3323	241	57
2	LoD2	15' nach Xylazin	829	5	2986	315	57
3	LoD2	15' nach Xylazin	1057	31	3517	35	54
4	LoD2	15' nach Xylazin	903	23	2723	67	58
5	LoD2	15' nach Xylazin	982	7	3696	330	55
6	LoD2	15' nach Xylazin	711	23	2315	58	54
7	LoD2	15' nach Xylazin	800	6	2995	213	50
8	LoD2	15' nach Xylazin	879	33	2036	65	60
9	LoD2	15' nach Xylazin	1217	38	3530	36	57
10	LoD2	15' nach Xylazin	1303	23	3405	60	59
11	LoD2	15' nach Xylazin	863	3	3299	384	59
12	LoD2	15' nach Xylazin	924	18	3208	64	50
13	LoD2	15' nach Xylazin	840	25	2781	32	54
14	LoD2	15' nach Xylazin	909	23	2846	83	57
15	LoD2	15' nach Xylazin	820	11	2781	113	55
16	LoD2	15' nach Xylazin	849	2	3628	560	56
1	LoD2	30' nach Xylazin	938	11	3408	237	62
2	LoD2	30' nach Xylazin	834	5	3000	307	54
3	LoD2	30' nach Xylazin	1098	31	3561	59	57
4	LoD2	30' nach Xylazin	927	20	2848	75	49
5	LoD2	30' nach Xylazin	996	8	3746	368	51
6	LoD2	30' nach Xylazin	711	23	2320	42	53
7	LoD2	30' nach Xylazin	812	5	3029	280	50
8	LoD2	30' nach Xylazin	912	28	2649	71	56
9	LoD2	30' nach Xylazin	1255	36	3660	46	52
10	LoD2	30' nach Xylazin	1354	23	3526	64	56
11	LoD2	30' nach Xylazin	881	4	3363	402	55
12	LoD2	30' nach Xylazin	948	16	3293	86	49
13	LoD2	30' nach Xylazin	845	24	2885	45	47
14	LoD2	30' nach Xylazin	919	20	2943	174	57
15	LoD2	30' nach Xylazin	819	10	2839	219	53
16	LoD2	30' nach Xylazin	853	2	3591	497	53

LoD2=low dose 2; M<sub>total</sub>=totales Lungengewicht; %M<sub>non</sub>=Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewicht; V<sub>total</sub>=totales Lungenvolumen; PaO<sub>2</sub>=Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub>=Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; g=Gramm; ml=Milliliter; mmHg=Millimeter Quecksilbersäule; grau unterlegte Felder=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im Baseline-CT

Schaf	Versuch	Zeit (min)	M <sub>total</sub> (g)	%M <sub>non</sub>	V <sub>total</sub> (ml)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
1	HD	Baseline	1038	2	3732	482	59
2	HD	Baseline	1066	9	3238	386	52
3	HD	Baseline	979	2	4437	360	44
4	HD	Baseline	806	2	3719	484	41
5	HD	Baseline	844	2	3781	472	46
6	HD	Baseline	694	2	2882	463	45
7	HD	Baseline	835	1	3776	467	43
8	HD	Baseline	899	2	3584	459	42
9	HD	Baseline	923	2	4241	519	51
10	HD	Baseline	980	3	3539	482	43
11	HD	Baseline	863	2	3714	495	48
12	HD	Baseline	943	3	3643	468	47
13	HD	Baseline	843	2	3831	471	41
14	HD	Baseline	849	2	3715	460	39
15	HD	Baseline	864	2	3558	445	49
16	HD	Baseline	956	2	3910	491	51
1	HD	5' nach Xylazin	1115	4	3437	474	69
2	HD	5' nach Xylazin	1131	31	2858	161	66
3	HD	5' nach Xylazin	1012	20	3482	225	62
4	HD	5' nach Xylazin	853	26	2834	270	63
5	HD	5' nach Xylazin	873	2	3498	532	50
6	HD	5' nach Xylazin	733	7	2467	428	52
7	HD	5' nach Xylazin	835	1	3462	438	48
8	HD	5' nach Xylazin	968	20	2960	280	59
9	HD	5' nach Xylazin	967	18	3493	332	66
10	HD	5' nach Xylazin	1169	12	3124	422	53
11	HD	5' nach Xylazin	905	2	3403	464	50
12	HD	5' nach Xylazin	991	22	2849	160	60
13	HD	5' nach Xylazin	908	15	3025	219	54
14	HD	5' nach Xylazin	888	5	3275	441	51
15	HD	5' nach Xylazin	963	16	3161	111	74
16	HD	5' nach Xylazin	1026	2	3783	519	50
1	HD	15' nach Xylazin	1127	6	3516	294	77
2	HD	15' nach Xylazin	1151	31	2956	64	75
3	HD	15' nach Xylazin	1011	35	3383	28	59
4	HD	15' nach Xylazin	835	34	2811	48	69
5	HD	15' nach Xylazin	876	2	3518	470	56
6	HD	15' nach Xylazin	734	12	2458	136	57
7	HD	15' nach Xylazin	820	2	3489	338	54
8	HD	15' nach Xylazin	946	26	3000	52	59
9	HD	15' nach Xylazin	971	30	3297	50	70
10	HD	15' nach Xylazin	1168	24	3040	78	59
11	HD	15' nach Xylazin	910	2	3468	478	53
12	HD	15' nach Xylazin	992	28	2898	46	54
13	HD	15' nach Xylazin	907	25	3015	30	60
14	HD	15' nach Xylazin	902	22	2967	69	58
15	HD	15' nach Xylazin	983	30	3026	28	70
16	HD	15' nach Xylazin	1027	2	3830	518	57

HD=high dose; Baseline=10 Minuten vor Xylazininjektion; M<sub>total</sub>=totales Lungengewicht; %M<sub>non</sub>=Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewicht; V<sub>total</sub>=totales Lungenvolumen; PaO<sub>2</sub>=Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub>=Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; g=Gramm; ml=Milliliter; mmHg=Millimeter Quecksilbersäule

Schaf	Versuch	Zeit (min)	M <sub>total</sub> (g)	%M <sub>non</sub>	V <sub>total</sub> (ml)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
1	HD	30' nach Xylazin	1174	8	3608	285	71
2	HD	30' nach Xylazin	1185	30	3032	85	67
3	HD	30' nach Xylazin	1051	34	3527	41	59
4	HD	30' nach Xylazin	862	35	2872	44	66
5	HD	30' nach Xylazin	871	3	3532	480	58
6	HD	30' nach Xylazin	733	12	2515	176	58
7	HD	30' nach Xylazin	816	2	3542	385	56
8	HD	30' nach Xylazin	977	25	3153	58	61
9	HD	30' nach Xylazin	991	26	3428	45	67
10	HD	30' nach Xylazin	1166	25	3111	63	61
11	HD	30' nach Xylazin	928	2	3575	451	57
12	HD	30' nach Xylazin	992	26	2968	54	58
13	HD	30' nach Xylazin	913	25	3095	44	58
14	HD	30' nach Xylazin	901	22	3011	71	56
15	HD	30' nach Xylazin	993	30	3043	34	65
16	HD	30' nach Xylazin	1024	2	3852	514	55

HD=high dose; M<sub>total</sub>=totales Lungengewicht; %M<sub>non</sub>=Prozentanteil nicht belüftetes Lungengewicht; V<sub>total</sub>=totales Lungenvolumen; PaO<sub>2</sub>=Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub>=Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; g=Gramm; ml=Milliliter; mmHg=Millimeter Quecksilbersäule

**Tab. IIa:** Differenzwerte  $M_{\text{total}}$  in Gramm je Schaf und Versuchsabschnitt; Messzeitpunkt in Minuten nach Xylazin – Baseline

Schaf	Versuch	$\Delta M_{\text{total}}$ 5' post Xylazin	$\Delta M_{\text{total}}$ 15' post Xylazin	$\Delta M_{\text{total}}$ 30' post Xylazin
1	LoD1	57	85	136
2	LoD1	15	23	28
3	LoD1	35	63	112
4	LoD1	-6	7	35
5	LoD1	35	45	51
6	LoD1	55	69	66
7	LoD1	16	14	16
8	LoD1	34	51	50
9	LoD1	23	43	41
10	LoD1	38	25	30
11	LoD1	51	69	113
12	LoD1	78	84	84
13	LoD1	20	38	63
14	LoD1	20	33	44
15	LoD1	43	10	12
16	LoD1	35	43	54
Schaf	Versuch	$\Delta M_{\text{total}}$ 5' post Xylazin	$\Delta M_{\text{total}}$ 15' post Xylazin	$\Delta M_{\text{total}}$ 30' post Xylazin
1	LoD2	45	101	118
2	LoD2	12	20	25
3	LoD2	43	37	79
4	LoD2	9	16	40
5	LoD2	9	7	21
6	LoD2	32	52	52
7	LoD2	24	35	47
8	LoD2	18	15	48
9	LoD2	51	97	136
10	LoD2	89	145	196
11	LoD2	28	37	54
12	LoD2	47	52	76
13	LoD2	15	45	51
14	LoD2	11	17	27
15	LoD2	22	33	33
16	LoD2	26	25	29

LoD1=low dose 1; LoD2=low dose 2;  $M_{\text{total}}$ =totales Lungengewicht; Differenzwert=  $\Delta$ ; grau unterlegte Werte=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im Baseline-CT

Schaf	Versuch	$\Delta M_{\text{total}}$ 5' post Xylazin	$\Delta M_{\text{total}}$ 15' post Xylazin	$\Delta M_{\text{total}}$ 30' post Xylazin
1	HD	76	89	136
2	HD	65	85	119
3	HD	33	32	72
4	HD	48	30	56
5	HD	29	31	27
6	HD	39	40	39
7	HD	0	-15	-20
8	HD	70	47	79
9	HD	44	47	68
10	HD	188	188	186
11	HD	43	48	65
12	HD	48	48	49
13	HD	65	64	70
14	HD	39	53	52
15	HD	99	119	129
16	HD	70	71	69

HD=high dose;  $M_{\text{total}}$ =totales Lungengewicht; Differenzwert=  $\Delta$

**Tab. IIb:** Differenzwerte  $V_{\text{total}}$  in Milliliter (ml) je Schaf und Versuchsabschnitt;  
Messzeitpunkt in Minuten nach Xylazin – Baseline

Schaf	Versuch	$\Delta V_{\text{total}}$ 5' post Xylazin	$\Delta V_{\text{total}}$ 15' post Xylazin	$\Delta V_{\text{total}}$ 30' post Xylazin
1	LoD1	-395	-359	-166
2	LoD1	-294	-241	-235
3	LoD1	-1114	-941	-527
4	LoD1	-762	-700	-467
5	LoD1	812	927	1002
6	LoD1	-364	-197	-164
7	LoD1	-178	-57	-63
8	LoD1	-470	-356	-379
9	LoD1	-854	-777	-613
10	LoD1	-561	-613	-519
11	LoD1	-407	-346	-267
12	LoD1	-756	-708	-663
13	LoD1	-643	-558	-427
14	LoD1	-637	-574	-515
15	LoD1	-239	-299	-241
16	LoD1	-121	-91	-41

LoD1=low dose 1;  $V_{\text{total}}$ =totales Lungenvolumen; Differenzwert=  $\Delta$

Schaf	Versuch	$\Delta V_{\text{total}}$ 5` post Xylazin	$\Delta V_{\text{total}}$ 15` post Xylazin	$\Delta V_{\text{total}}$ 30` post Xylazin
1	LoD2	-526	-315	-230
2	LoD2	-337	-260	-246
3	LoD2	-829	-788	-744
4	LoD2	-861	-807	-682
5	LoD2	-418	-362	-312
6	LoD2	-451	-328	-324
7	LoD2	-385	-341	-307
8	LoD2	-402	-970	-357
9	LoD2	-859	-722	-592
10	LoD2	-421	-435	-314
11	LoD2	-280	-250	-187
12	LoD2	-698	-702	-617
13	LoD2	-653	-659	-555
14	LoD2	-541	-644	-547
15	LoD2	-397	-454	-395
16	LoD2	-146	-114	-151
Schaf	Versuch	$\Delta V_{\text{total}}$ 5` post Xylazin	$\Delta V_{\text{total}}$ 15` post Xylazin	$\Delta V_{\text{total}}$ 30` post Xylazin
1	HD	-295	-217	-124
2	HD	-381	-283	-207
3	HD	-956	-1054	-910
4	HD	-885	-908	-847
5	HD	-283	-263	-249
6	HD	-414	-424	-367
7	HD	-314	-288	-235
8	HD	-624	-585	-431
9	HD	-748	-944	-813
10	HD	-414	-499	-428
11	HD	-311	-246	-139
12	HD	-794	-745	-676
13	HD	-806	-816	-735
14	HD	-440	-748	-705
15	HD	-397	-532	-514
16	HD	-127	-79	-58

LoD2=low dose 2; HD=high dose;  $V_{\text{total}}$ =totales Lungenvolumen; Differenzwert=  $\Delta$ ; grau unterlegte Werte=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im Baseline-CT



**Tab. IIc:** Differenzwerte  $\Delta\%M_{\text{non}}$  je Schaf und Versuchsabschnitt; Zeitpunkt in Minuten nach Xylazin – Baseline

Schaf	Versuch	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 5` post Xylazin	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 15` post Xylazin	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 30` post Xylazin
1	LoD1	24	31	29
2	LoD1	7	7	8
3	LoD1	34	32	20
4	LoD1	15	22	21
5	LoD1	6	4	4
6	LoD1	28	18	18
7	LoD1	2	2	2
8	LoD1	6	7	7
9	LoD1	23	30	28
10	LoD1	15	17	15
11	LoD1	6	11	11
12	LoD1	20	28	25
13	LoD1	29	30	29
14	LoD1	20	18	18
15	LoD1	19	12	9
16	LoD1	0	0	0
Schaf	Versuch	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 5` post Xylazin	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 15` post Xylazin	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 30` post Xylazin
1	LoD2	4	10	9
2	LoD2	2	3	4
3	LoD2	19	28	28
4	LoD2	22	21	18
5	LoD2	3	5	5
6	LoD2	24	20	20
7	LoD2	4	5	4
8	LoD2	25	31	26
9	LoD2	30	33	31
10	LoD2	12	19	19
11	LoD2	0	1	2
12	LoD2	9	16	14
13	LoD2	18	24	23
14	LoD2	13	20	18
15	LoD2	5	10	8
16	LoD2	0	0	0

LoD1=low dose 1; LoD2=low dose 2;  $\%M_{\text{non}}$ =Prozentanteil totales Lungengewicht; Differenzwert=  $\Delta$ ;  
 grau unterlegte Werte=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im Baseline-CT

Schaf	Versuch	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 5` post Xylazin	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 15` post Xylazin	$\Delta\%M_{\text{non}}$ 30` post Xylazin
1	HD	1	4	5
2	HD	22	22	21
3	HD	18	33	32
4	HD	25	33	33
5	HD	0	0	1
6	HD	6	10	10
7	HD	0	1	1
8	HD	18	24	24
9	HD	16	28	24
10	HD	10	21	23
11	HD	0	0	0
12	HD	20	25	23
13	HD	13	23	23
14	HD	3	20	20
15	HD	15	29	29
16	HD	0	0	0

HD=high dose;  $\%M_{\text{non}}$ =Prozentanteil totales Lungengewicht; Differenzwert=  $\Delta$

**Tab. IId:** Differenzwerte  $\text{PaO}_2$  in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) je Schaf und Versuchsabschnitt; Zeitpunkt in Minuten nach Xylazin – Baseline

Schaf	Versuch	$\Delta\text{PaO}_2$ 5` post Xylazin	$\Delta\text{PaO}_2$ 15` post Xylazin	$\Delta\text{PaO}_2$ 30` post Xylazin
1	LoD1	-216	-481	-482
2	LoD1	-137	-109	-72
3	LoD1	-387	-404	-391
4	LoD1	-171	-317	-311
5	LoD1	-153	-224	-89
6	LoD1	-176	-418	-314
7	LoD1	-300	-226	-200
8	LoD1	-63	-217	-182
9	LoD1	-307	-492	-488
10	LoD1	-238	-470	-440
11	LoD1	-50	-247	-206
12	LoD1	-159	-417	-394
13	LoD1	-289	-398	-377
14	LoD1	-83	-328	-239
15	LoD1	-398	-393	-256
16	LoD1	-11	-17	-44

LoD1=low dose1;  $\text{PaO}_2$ =Arterieller Sauerstoffpartialdruck; Differenzwert=  $\Delta$

Schaf	Versuch	$\Delta\text{PaO}_2$ 5` post Xylazin	$\Delta\text{PaO}_2$ 15` post Xylazin	$\Delta\text{PaO}_2$ 30` post Xylazin
1	LoD2	-102	-207	-211
2	LoD2	-18	-53	-61
3	LoD2	-282	-445	-420
4	LoD2	-168	-427	-419
5	LoD2	-117	-160	-122
6	LoD2	-302	-367	-384
7	LoD2	-74	-186	-119
8	LoD2	-363	-378	-373
9	LoD2	-372	-406	-396
10	LoD2	-256	-423	-419
11	LoD2	-3	-37	-19
12	LoD2	-284	-430	-407
13	LoD2	-403	-448	-435
14	LoD2	-100	-367	-276
15	LoD2	-148	-392	-286
16	LoD2	5	78	14
Schaf	Versuch	$\Delta\text{PaO}_2$ 5` post Xylazin	$\Delta\text{PaO}_2$ 15` post Xylazin	$\Delta\text{PaO}_2$ 30` post Xylazin
1	HD	-188	-188	-196
2	HD	-323	-323	-302
3	HD	-332	-332	-319
4	HD	-436	-436	-441
5	HD	-2	-2	8
6	HD	-328	-328	-287
7	HD	-129	-129	-82
8	HD	-407	-407	-402
9	HD	-469	-469	-474
10	HD	-404	-404	-419
11	HD	-16	-16	-44
12	HD	-423	-423	-415
13	HD	-441	-441	-427
14	HD	-392	-392	-389
15	HD	-417	-417	-411
16	HD	27	27	23

LoD2=low dose2; HD=high dose;  $\text{PaO}_2$ =Arterieller Sauerstoffpartialdruck; Differenzwert=  $\Delta$ ; grau unterlegte Werte=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im Baseline-CT

**Tab. IIe:** Differenzwerte  $\text{PaCO}_2$  in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) je Schaf und Versuchsabschnitt; Zeitpunkt in Minuten nach Xylazin – Baseline

Schaf	Versuch	$\Delta\text{PaCO}_2$ 5' post Xylazin	$\Delta\text{PaCO}_2$ 15' post Xylazin	$\Delta\text{PaCO}_2$ 30' post Xylazin
1	LoD1	15	35	35
2	LoD1	14	14	14
3	LoD1	17	26	16
4	LoD1	14	7	5
5	LoD1	12	15	10
6	LoD1	11	9	10
7	LoD1	13	10	10
8	LoD1	10	15	14
9	LoD1	18	19	16
10	LoD1	16	18	21
11	LoD1	1	4	1
12	LoD1	11	8	10
13	LoD1	14	15	16
14	LoD1	16	15	11
15	LoD1	9	7	5
16	LoD1	9	11	13
Schaf	Versuch	$\Delta\text{PaCO}_2$ 5' post Xylazin	$\Delta\text{PaCO}_2$ 15' post Xylazin	$\Delta\text{PaCO}_2$ 30' post Xylazin
1	LoD2	17	15	20
2	LoD2	11	13	9
3	LoD2	20	12	15
4	LoD2	12	12	3
5	LoD2	9	11	8
6	LoD2	16	11	10
7	LoD2	10	9	9
8	LoD2	11	12	8
9	LoD2	14	15	10
10	LoD2	13	16	14
11	LoD2	5	6	3
12	LoD2	12	7	7
13	LoD2	16	14	7
14	LoD2	12	15	15
15	LoD2	9	14	13
16	LoD2	7	13	11

LoD1=low dose1; LoD2=low dose2;  $\text{PaCO}_2$ =Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck;  
Differenzwert =  $\Delta$ ; grau unterlegte Werte=Ausreißer mit pathomorphologischen Veränderungen im  
Baseline-CT

Schaf	Versuch	$\Delta\text{PaCO}_2$ 5` post Xylazin	$\Delta\text{PaCO}_2$ 15` post Xylazin	$\Delta\text{PaCO}_2$ 30` post Xylazin
1	HD	10	17	11
2	HD	13	23	14
3	HD	17	15	15
4	HD	22	28	25
5	HD	5	10	13
6	HD	7	12	13
7	HD	5	11	13
8	HD	17	17	20
9	HD	15	18	16
10	HD	10	16	18
11	HD	2	5	9
12	HD	12	6	10
13	HD	13	19	17
14	HD	13	19	17
15	HD	26	21	16
16	HD	-1	7	4

HD=high dose;  $\text{PaCO}_2$ =Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; Differenzwert=  $\Delta$

## **Danksagung**

Zum Abschluss meiner Doktorarbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Walter Brehm für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung während der praktischen Verwirklichung des Projektes bis zur Fertigstellung der Arbeit danken.

Ebenso gilt mein Dank Dr. Jean-Claude Ionita, der die Idee der vorliegenden Arbeit entwickelt und mich in deren Durchführung betreut hat.

Maßgeblich beteiligt an der Umsetzung der hier vorliegenden Disseration waren Frau Prof. Dr. Michaele Alef und Herr Dr. Ingmar Kiefer. Ohne ihr Engagement wären die (zeit-) aufwändigen Untersuchungen nicht möglich gewesen. Dafür bin ich ihnen zutiefst zu Dank verpflichtet.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Andreas Reske für seine unermüdliche Unterstützung, die er mir trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung entgegenbrachte. Dabei ist seine Funktion als mein wissenschaftlicher Mentor besonders hervorzuheben.

Silvia Born danke ich für die tolle Zusammenarbeit. Die von ihrem Team des ICCAS entwickelte Software hat die Qualität und Effektivität der Auswertung der CT-Bilder enorm verbessert.

Die aufwändigen experimentellen Versuche der Arbeit waren nur möglich durch die Mitwirkung von zuverlässigen und hochmotivierten Helfern wie Tina Bartholomäus und Kristina Linderot. Zusätzlich gilt hier mein Dank Anna Rau, die mich in der Bearbeitung der CT-Bilder umfassend unterstützt hat.

Nicht zuletzt danke ich den Tierpflegern und tiermedizinischen Fachangestellten der Chirurgischen Tierklinik, die mir so oft im Management der Versuchsschafe und in der Vor- und Nachbereitung der Versuche tatkräftig zu Seite gestanden haben.

Schließlich geht ein ganz spezieller Dank an meine Familie für ihr stundenlanges Korrekturlesen und unerschütterlichen Zuspruch. Besonders danke ich meiner Schwester Tina für ihren unerschrockenen Einsatz vor allem in der Formatierung der Arbeit und Übersetzung der Zusammenfassung. Meinem Verlobten Carol habe ich es zu verdanken, dass das Leben außerhalb der Promotion nicht untergegangen ist. Seine Zuwendung und Ermunterung hat mich bis zum Schreiben dieses Satzes begleitet.